

La maladie thrombo-embolique veineuse



Sous l'égide de



Société française
de médecine vasculaire



Collège des enseignants
de médecine vasculaire



Collège français
de pathologie vasculaire

Coordonné par Philippe Lacroix



La maladie thrombo-embolique veineuse

Chez le même éditeur

Les explorations vasculaires, par la Société française de médecine vasculaire, le Collège des enseignants de médecine vasculaire, le Collège français de pathologie vasculaire et coordonné par J. Constans. 2014, 592 pages.

Traité de médecine vasculaire, Tome 1, Principes de base, maladies artérielles, coordonné par J. Constans. 2010, 960 pages.

Traité de médecine vasculaire, Tome 2, Maladies veineuses, lymphatiques et microcirculatoires, thérapeutique, coordonné par J. Constans. 2011, 720 pages.

Échocardiographie clinique, par C. Klimczak. 2010, 262 pages.

Techniques d'échographie cardiaque - Classiques, nouvelles, futures, par C. Klimczak. 2013, 344 pages.

120 pièges en échocardiographie, par C. Klimczak. 2009, 264 pages.

Chirurgie des artères, par S. Anidjar. *Coll. Techniques chirurgicales*. 2011, 232 pages.

Cardiologie et médecine vasculaire, par la Société Française de Cardiologie. 2007, 1728 pages.

Les varices et télangiectasies, par Ramelet A.-D., Perrin M., Kern P. 2010, 392 pages.

Phlébologie, par Ramelet A.-D., Perrin M., Kern P., Bounameaux H. 2007, 672 pages.

La maladie thrombo-embolique veineuse

Sous l'égide de



Coordination :

Philippe Lacroix

Comité de rédaction

François Becker, Christian Boissier, Luc Bressollette, Alessandra Bura-Rivière, Patrick Carpentier, Joël Constans, Jean-Louis Guilmot, Philippe Lacroix, Claire Le Hello, Guillaume Mahé, Gilles Pernod, Marie-Antoinette Sevestre-Pietri, Denis Wahl



Cet ouvrage est dédié à la mémoire de Cécile Foullon.

Crédits

Les figures 1.1 à 1.4 sont reprises de l'ouvrage *Traité de Médecine vasculaire*, 2011, Elsevier Masson ©.

La figure 15.1 est issue de l'article *Syndrome cave supérieur*, Bagan, Riquet, EMC Cardiologie, 2007, Elsevier Masson ©.

Les figures 19.1 et 19.3 sont issues de l'article *Anatomie clinique de l'appareil génital féminin*, Kamina, Demondion, Richer, Scépi, Faure, EMC Gynécologie, 2003, Elsevier Masson ©.

La figure 19.2 est issue de *Gray's Atlas of Anatomy*, 2nd edition, Drake, 2015, with permission from Elsevier ©.

La figure 24.1 est issue de *Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer and its effect on survival among patient with common cancer*, White, Chew, Zhu, Arch Intern Med, 2006; 166(4) : 458-64. With permission from Elsevier ©.

Les figures 24.2 à 24.4 sont issues de *Cancer and venous thromboembolism*, Prandoni, Falanga, Piccioli, Lancet Oncol 2005; 6(6) : 401-10. With permission from Elsevier ©.

La figure 24.3 est issue de Pabinger IJ, Thaler, Ay C. *Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer*. Blood 2013; 122(12) : 2011-8. With permission from American Society of Hematology ©.

La figure 25.1 est issue de Silverstein MD et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998; 158 : 585-93. With permission from American Medical Association ©.

La figure 30.1 est issue de Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome : a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2014; 383(9920) : 880-8. With permission from Elsevier ©.



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photo-copillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. 01 44 07 47 70.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© 2015, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ISBN : 978-2-294-74489-1

Ebook ISBN : 978-2-294-74549-2

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

www.elsevier-masson.fr

Auteurs

Alhenc-Gelas, M.

Hôpital européen Georges Pompidou
Service d'hématologie,
20, rue Leblanc
75015 Paris
France

Arnoult, A.-C.

Hôpitaux Universitaires de Genève
Service d'angiologie et d'hémostase
24, rue Micheli-du-Crest
CH-1211 Genève 14
Suisse

Bagheri, H.

Pharmacologie Clinique
Pôle Santé-Société, Réadaptation
Faculté de médecine
37, allées Jules Guesde
31000 Toulouse
France

Barrellier, M.-T.

CHU Caen
Service de Médecine Vasculaire
Avenue de Côte de Nacre
14033 Caen Cedex
France

Becker, F.

40, chemin des Favrandes
74400 Chamonix
France

Begot, E.

CHU Dupuytren
Réanimation Polyvalente
2, avenue ML King
87042 Limoges cedex
France

Bertoletti, L.

CHU de Saint-Etienne
Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique
42055 Saint Etienne Cedex 2
France

Bissonnette, J.

Hôpital Beaujon
Service d'Hépatologie
92118 Clichy
France

Böge, G.

Hôpital Saint Eloi
Service de Médecine Interne et Maladies Vasculaires,
80, avenue Augustin Fliche
34295 Montpellier Cedex 5
France

Boissier, C.

CHU de Saint-Etienne
Hôpital Nord
Service de Médecine Vasculaire & thérapeutique
42055 Saint Etienne Cedex 02
France

Boulon, C.

Hôpital St André
Service de Médecine Vasculaire
1, rue Jean Burguet
33075 Bordeaux Cedex
France

Bressollette, L.

CHU La Cavale Blanche
Unité d'Echo-Doppler & Médecine Vasculaire
Boulevard Tanguy Prigent
29609 Brest Cedex
France

Brisot, D.

Hôpital Saint Eloi
Service de Médecine Interne et Maladies Vasculaires
80, avenue Augustin Fliche
34295 Montpellier Cedex 5
France

Campolmi, N.

CHU de Saint-Etienne
Service d'ophtalmologie
Avenue Albert Raymond
42055 Saint Etienne cedex 2
France

Chaleur, C.

CHU de Saint-Etienne, hôpital nord
Service de Gynécologie - Obstétrique
42055 Saint Etienne Cedex 02
France

Constans, J.

Hôpital St-André
Service de Médecine Vasculaire
1, rue Jean Burguet
33075 Bordeaux Cedex
France

Couturaud, F.

Hôpital de la cavale blanche
Service de Pneumologie
Boulevard Tanguy Prigent
29609 Brest cedex
France

Dauzat, M.

CHU Nîmes
Unité d'Explorations Fonctionnelles Vasculaires
Place du Professeur Robert Debré
30029 Nîmes Cedex 9
France

Décousus, H.

CHU de St Etienne
Hôpital Nord
Service de Médecine Vasculaire & Thérapeutique
42055 Saint Etienne Cedex 02
France

Dekeyser, M.

CHU de Nancy
Service de Néphrologie-Hémodialyse-Transplantation
Rue du Morvan
54 511 Vandœuvre-lès-Nancy
France

Delluc, A.

CHU La Cavale Blanche
Département de Médecine Interne et Pneumologie
Boulevard Tanguy Prigent
29609 Brest Cedex
France

Elias, A.

Centre Hospitalier de Toulon
Service de Médecine Vasculaire et Médecine Interne
1208, Avenue Colonel Picot – BP 1412
83056 Toulon Cedex
France

Eschwège, V.

CHU de Nancy
Laboratoire d'Hématologie Biologique
Rue du Morvan
54 511 Vandœuvre-lès-Nancy
France

Ferretti, G.

Hôpital Michallon
Clinique universitaire de Radiologie et Imagerie Médicale
Boulevard de la Chantourne
38700 La Tronche
France

Galanaud, J.-P.

CHU de Montpellier, Hôpital St Eloi
Service de Médecine Interne & Vasculaire
2, Avenue Bertin Sans
34295 Montpellier Cedex 5
France

Haouas, M.

CHU de Saint Etienne
Service d'Ophtalmologie
Avenue Albert Raymond
42055 Saint Etienne cedex 2
France

Jankowski, A.

Hôpital Michallon
Clinique universitaire de Radiologie et Imagerie Médicale
Boulevard de la Chantourne
38700 La Tronche
France

Kahn, S.

Jewish General Hospital
Centre for Clinical Epidemiology
3755 Cote Ste Catherine Room H420.1
Montreal, QC H3T 1E2
Canada

Lacroix, P.

CHU de Limoges, Hôpital Dupuytren
Unité de Médecine Vasculaire
2, Avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex
France

Lacut, K.

CHU de la Cavale Blanche
Département de Médecine Interne & Pneumologie/EA
3878, CIC INSERM 502
29609 Brest Cedex

Laroche, J.-P.

CHU de Montpellier, Hôpital St Eloi
Service de Médecine Interne & Vasculaire
2, Avenue Bertin Sans
34295 Montpellier Cedex 5
France

Lecompte, T.

Hôpitaux Universitaires de Genève
Hématologie
24, rue Micheli-du-Crest
CH-1211 Genève 14
Suisse

Le Gal, G.

CHU La Cavale Blanche
Département de Médecine Interne et Pneumologie
Boulevard Tanguy Prigent
29609 Brest Cedex
France

Luizy, F.†

Médecine Vasculaire
94170 Le Perreux sur Marne

de Maistre, E.

Centre hospitalier universitaire de Nancy
Service d'Hématologie Biologie-Hémostase
Rue du Morvan
54 511 Vandœuvre-lès-Nancy
France

Mestre, S.

Hôpital Saint Eloi
Service de Médecine Interne et Maladies Vasculaires
80, Avenue Augustin Fliche
34295 Montpellier Cedex 5
France

Meyer, G.

Hôpital Européen Georges Pompidou
Service de Pneumologie
20, rue Leblanc
75015 Paris
France

Mismetti, P.

CHU de St Etienne, Hôpital Nord
Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique
42055 Saint Etienne Cedex 02
France

Mohamed, S.

CHU de Nancy
Service de Médecine Vasculaire Institut Lorrain du Cœur
et des Vaisseaux Louis Mathieu
Rue du Morvan
54 511 Vandœuvre-lès-Nancy
France

Montastruc, F.

Faculté de Médecine
Pharmacologie Clinique Pôle Santé-Société, Réadaptation
37, allées Jules Guesde
31000 Toulouse
France

Montastruc, J.-L.

Faculté de Médecine
Pharmacologie Clinique Pôle Santé-Société, Réadaptation
37, allées Jules Guesde
31000 Toulouse
France

Montaudon, M.

CHU de Bordeaux, Groupe Sud
Service d'Imagerie Médicale
Avenue Magellan
33604 Pessac Cedex
France

Monteil, J.

CHU Dupuytren
Service de Médecine Nucléaire
2, avenue ML King
87042 Limoges cedex
France

Morange, P.

Hôpital de la Timone
Laboratoire d'Hématologie/Hémostase
264 rue Saint Pierre
13385 Marseille cedex 5
France

Mulot, A.

Centre hospitalier Universitaire de Nancy
Service d'Hématologie Biologie-Hémostase
Rue du Morvan
54 511 Vandœuvre-lès-Nancy
France

Négrier, L.

CHU Dupuytren
Service de Médecine Nucléaire
2, av ML King
87042 Limoges cedex
France

Nou, M.

Hôpital Saint Eloi
Service de Médecine Interne et Maladies Vasculaires
80, Avenue Augustin Fliche
34295 Montpellier Cedex 5
France

Pérez-Martin, A.

CHU Nîmes
Unité d'Explorations Fonctionnelles Vasculaires
Place du Professeur Robert Debré
30029 Nîmes Cedex 9
France

Pernod, G.

CHU Grenoble, Hôpital Michallon
Service de Médecine Vasculaire
BP 217 X
38043 Grenoble Cedex 9
France

Perrin, J.

CHU de Nancy
Hématologie Biologique – Hémostase,
Rue du Morvan,
54511 Vandoeuvre les Nancy
France.

Planquette, B.

Hôpital Européen Georges Pompidou
Service de Pneumologie
20, rue Leblanc
75015 Paris
France

Quéré, I.

CHU de Montpellier, Hôpital St Eloi
Service de Médecine Interne & Vasculaire
2, Avenue Bertin Sans
34295 Montpellier Cedex 5
France

Raia, T.

CHU de St Etienne, Hôpital Nord
Service de Gynécologie - Obstétrique
42055 Saint Etienne Cedex 02
France

Regnault, V.

INSERM UMR_S 1116
9 av. de la forêt de Haye
F-54500 Vandœuvre-les-Nancy
France

Reymond, E.

Hôpital Michallon
Clinique Universitaire de Radiologie et Imagerie Médicale
Boulevard de la Chantourne
38700 La Tronche
France

Richard, S.

CHU Nancy, Hôpital Central
Unité Neurovasculaire, Neurologie,
29, avenue du Marechal de Lattre de Tassigny-CO n° 34
54035 Nancy Cedex
France.

Righini, M.

Hôpitaux Universitaires de Genève
Service d'Angiologie et d'Hémostase
24, rue Micheli-du-Crest
CH-1211 Genève 14
Suisse

Roy, PM.

Centre Hospitalier Universitaire d'Angers
Service d'Accueil et de Traitements des Urgences
4, rue Larrey
49033 Angers cedex 01
France

Sanchez, O.

Hôpital Européen Georges Pompidou,
Service de Pneumologie
20, rue Leblanc
75015 Paris
France

Sandrin-Berthon, B.

Direction de la formation « Diabète éducation de langue française »
Haut Conseil de Santé Publique
Présidence de la commission Maladies chroniques
75350 Paris 07 SP
France

Sarlon-Bartoli, G.

CHU La Timone
Service de Médecine et Chirurgie Vasculaire
13385 Marseille Cedex 5
France

Satger, B.

14, chemin Cabessière
38700 Corenc
France

Schuster, I.

CHU Nîmes
Unité d'Explorations Fonctionnelles Vasculaires
Place du Professeur Robert Debré
30029 Nîmes Cedex 9
France

Sevestre, M.-A.

CHRU Amiens, Hôpital Sud
Unité de Médecine Vasculaire
80054 Amiens Cedex 1
France

Sié, P.

Hôpital Purpan
Laboratoire d'Hématologie, Pôle Biologie CHU de Toulouse
Place du Docteur Baylac
TSA 40031 31059 Toulouse Cedex 9
France

Tardy-Poncet, B.

CHU
Inserm CIE3
42055 Saint Etienne Cedex 2
France

Toussaint-Hacquard, M.

Centre hospitalier universitaire de Nancy
Service d'hématologie biologie-hémostase
Rue du Morvan
54 511 Vandœuvre-lès-Nancy
France

Valla, D.

Hôpital Beaujon,
Service d'hépatologie
92118 Clichy
France

Verbeke, S.

CHU Dupuytren
Service de Médecine Nucléaire
2, av ML King, 87042
Limoges Cedex
France

Veye, F.

CHU Nîmes
Unité d'Explorations Fonctionnelles Vasculaires
Place du Professeur Robert Debré
30029 Nîmes Cedex 9
France

Vignon, P.

CHU Dupuytren
Réanimation Polyvalente
2, avenue ML King
87042 Limoges cedex
France

Wahl, D.

CHU de Nancy
Service de Médecine Vasculaire Institut Lorrain du Cœur
et des Vaisseaux Louis Mathieu Rue du Morvan
54 511 Vandœuvre-lès-Nancy
France

Zuily, S.

CHU de Nancy
Service de Médecine Vasculaire Institut Lorrain du Cœur
et des Vaisseaux Louis Mathieu Rue du Morvan
54 511 Vandœuvre-lès-Nancy
France

Abréviations

ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>	INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
ACL	anticorps anticardiolipines	INR	<i>international normalized ratio</i>
AINS	anti-inflammatoire non stéroïdien	IRM	imagerie par résonance magnétique
ALAT	alanine aminotransférase	IRS	inhibiteur de la recapture de la sérotonine
AMM	autorisation de mise sur la marché	IRSNA	inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé	ISI	index de sensibilité internationale
AOD	anticoagulants oraux directs	ISTH	<i>International Society of Thrombosis and Haemostasis</i>
AP	accord professionnel	IT	insuffisance tricuspidale
aPL	anticorps antiphospholipides	IV	(voie) intraveineuse
ARS	agence régionale de santé	LA	lupus anticoagulant
ASAT	aspartate aminotransférase	MP	microparticule
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>	MTEV	maladie thrombo-embolique veineuse
AT	antithrombine	NFS	numération formule sanguine
AVC	accident vasculaire cérébral	NP	numération plaquettaire
AVK	antivitamine K	NYHA	<i>New York Heart Association</i>
bFGF	<i>bêta fibroblast growth factor</i>	OMS	Organisation mondiale de la santé
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>	OR	<i>odds ratio</i>
BPCO	bronchopneumopathie obstructive	PAI	<i>plasminogen activator inhibitor</i>
CAD	<i>computer assisted detection</i>	PAP	pression artérielle pulmonaire
CAPS	<i>catastrophic antiphospholipid syndrome</i>	PC	protéine C
CCP	concentré de complexes prothrombiniques	PERC	<i>pulmonary embolism rule-out criteria</i>
CEAP	<i>clinical etiological, anatomical, pathological classification</i>	PESI	<i>pulmonary embolism severity index</i>
CIVD	coagulation intravasculaire disséminée	PF4	facteur 4 plaquettaire
CPA	cœur pulmonaire aigu	P-gp	P-glycoprotéine
CRP	<i>C-reactive protein</i>	PIOPED	<i>prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis</i>
CRPV	centre régional de pharmacovigilance	POD	pression de l'oreillette droite
DRESS	<i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>	PS	protéine S
ECG	électrocardiogramme	PV	polyglobulie de Vaquez
EI	effet indésirable	PVC	pression veineuse centrale
EP	embolie pulmonaire	RR	risque relatif
ETO	échocardiographie transœsophagienne	rt-PA	<i>recombinant tissue plasminogen activator</i>
ETP	éducation thérapeutique du patient	RVP	résistance vasculaire pulmonaire
ETT	échocardiographie transthoracique	SAPL	syndrome des antiphospholipides
FT	facteur tissulaire	SC	(voie) sous-cutanée
HAS	Haute Autorité de santé	SCA	syndrome coronarien aigu
HBPM	héparine de bas poids moléculaire	SDRA	syndrome de détresse respiratoire aigu
HBS	<i>heparin binding site</i>	SIR	<i>standardized incidence ratio</i>
HNF	héparine non fractionnée	SK	streptokinase
HPN	hémoglobulinurie paroxystique nocturne	SMP	syndrome myéloprolifératif
HR	<i>hazard ratio</i>	SNP	<i>single nucleotide polymorphisms</i>
HTA	hypertension artérielle	SPT	syndrome post-thrombotique
HTAP	hypertension artérielle pulmonaire	TCA	temps de céphaline activé
HTPPE	hypertension pulmonaire post-embolique	TDM	tomodensitométrie
HUPM	héparine d'ultra-bas poids moléculaire	TE	thrombocytemie essentielle
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion	TFPI	<i>tissue factor pathway inhibitor</i>
Ig	immunoglobuline	TIH	thrombopénie induite par les héparines
IMC	indice de masse corporelle		

X Abréviations

TIPSS	<i>transjugular intra-hepatic porto-systemic shunt</i>	TVS	thrombose veineuse superficielle
TNF	<i>tumor necrosis factor-alpha</i>	u-Pa	<i>urokinase plasminogen activator</i>
TNM	<i>tumor-node-metastasis</i>	VD	ventricule droit
t-PA	<i>tissue plasminogen activator</i>	VEGF	<i>vascular endothelial growth factor</i>
TQ	temps de Quick	VG	ventricule gauche
TTR	<i>time-in-therapeutic range</i>	V/P	ventilation/perfusion
TVP	thrombose veineuse profonde	VPN	valeur prédictive négative
		VPP	valeur prédictive positive

Anatomie

F. Luizy, M. Montaudon

PLAN DU CHAPITRE

1.1 Anatomie des veines profondes	3	Branche gauche de l'artère pulmonaire	5
1.2 Anatomie des artères pulmonaires	5	Branches segmentaires et sous-segmentaires	5
Branche droite de l'artère pulmonaire	5	Radio-anatomie normale	5

1.1 Anatomie des veines profondes

F. Luizy

Elle est illustrée par les fig. 1.1 à 1.4.

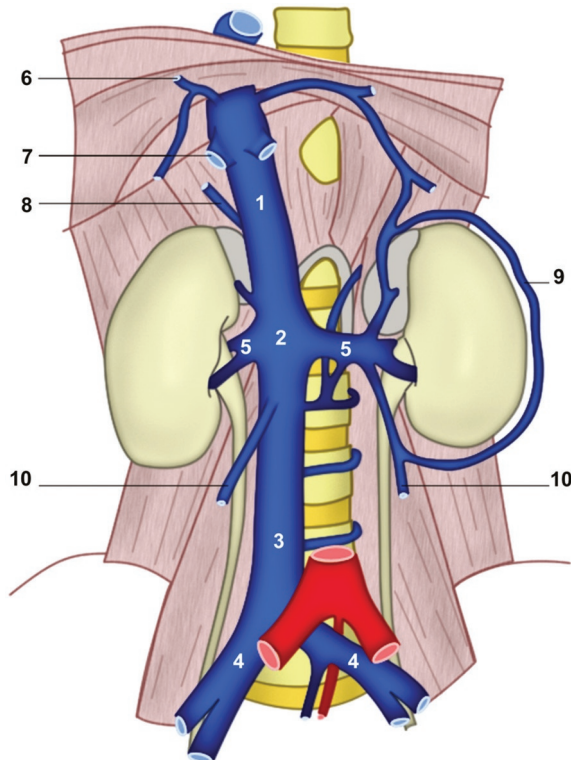


Fig. 1.1 Anatomie de la veine cave inférieure. 1 : veine cave inférieure suprarénale; 2 : veine cave inférieure inter-rénale; 3 : veine cave inférieure infrarénale; 4 : veine iliaque commune; 5 : veine rénale; 6 : veine phrénique; 7 : veine sus-hépatique; 8 : veine azygos; 9 : réseau phréno-réno-azygo-lombaire; 10 : veine génitale.

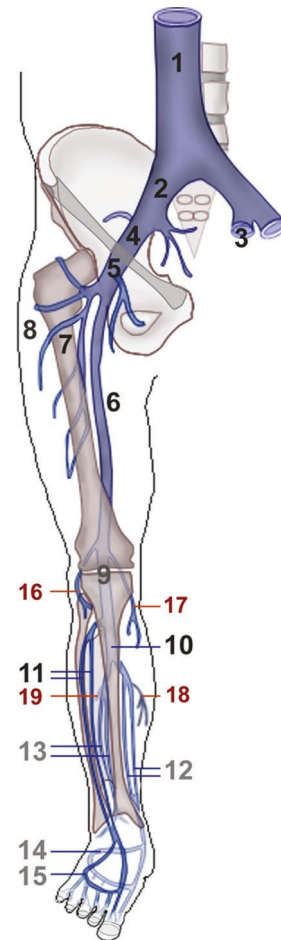


Fig. 1.2 Veines profondes du membre inférieur. 1 : veine cave inférieure; 2 : veine iliaque commune; 3 : veine iliaque interne; 4 : veine iliaque externe; 5 : veine fémorale commune; 6 : veine fémorale; 7 : veine fémorale profonde; 8 : veines circonflexes et quadricipitale; 9 : veine poplitée; 10 : veine tibiofibulaire; 11 : veines tibiales antérieures; 12 : veines tibiales postérieures; 13 : veines fibulaires; 14 : veines plantaires; 15 : veines dorsales du pied; 16-17 : veines gastrocnémiennes; 18-19 : veines jumelles.

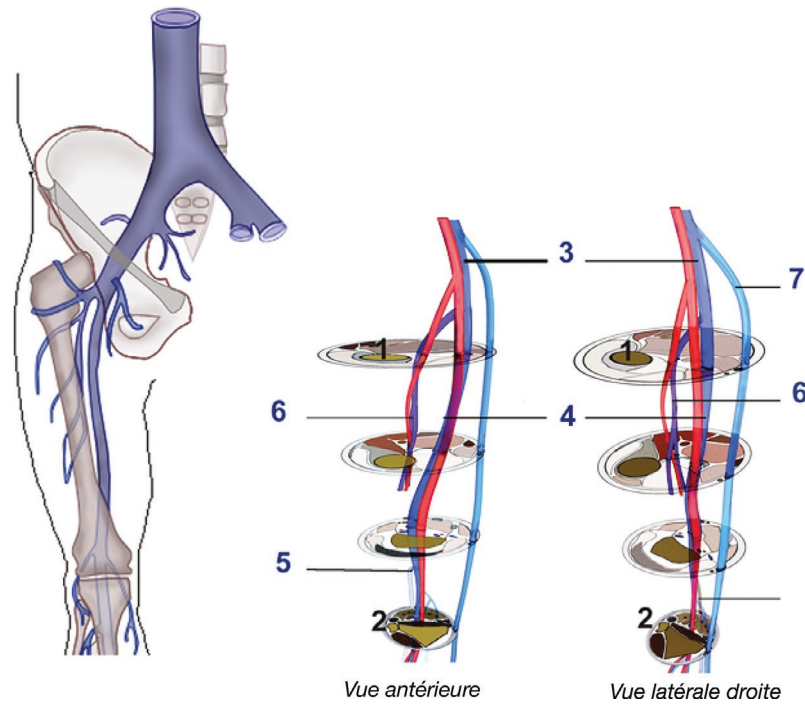


Fig. 1.3 Veines de la cuisse. 1 : fémur; 2 : fibula; 3 : veine fémorale commune; 4 : veine fémorale; 5 : veine poplitée; 6 : veine fémorale profonde; 7 : veine grande saphène.

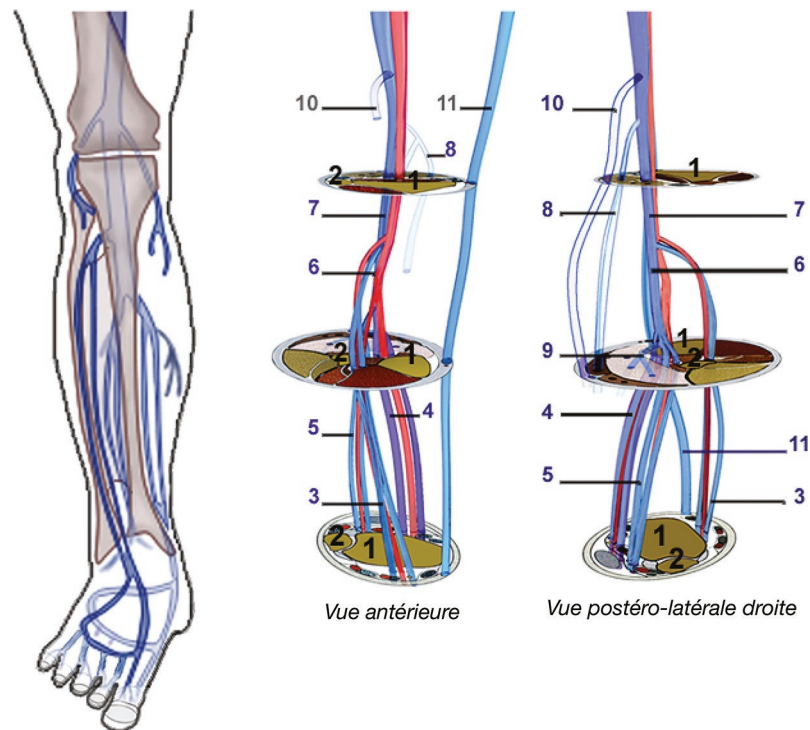


Fig. 1.4 Veines de la jambe. 1 : tibia; 2 : fibula; 3 : veines tibiales antérieures; 4 : veines tibiales postérieures; 5 : veines fibulaires; 6 : veine tibiofibulaire; 7 : veine poplitée; 8 : veines gastrocnémiennes; 9 : veines soléaires; 10 : grande veine saphène; 11 : petite veine saphène.

1.2 Anatomie des artères pulmonaires

M. Montaudon

La circulation pulmonaire est la circulation fonctionnelle des poumons. Elle reçoit 100 % du débit cardiaque et assure les échanges gazeux alvéolocapillaires. Elle assure également le rôle de filtre circulatoire, protégeant la circulation artérielle systémique du contenu du retour veineux systémique.

L'artère pulmonaire, embryologiquement issue du bulbe artériel, est large (3 cm) et courte (5 cm), oblique en haut, en arrière et à peine à gauche. Elle est entièrement recouverte de péricarde et se divise en deux branches destinées à chaque poumon. Chacune donne des artères dont les ramifications sont satellites des voies aériennes jusqu'aux conduits alvéolaires. La disposition la plus fréquente est indiquée ci-dessous mais de nombreuses variantes existent.

Branche droite de l'artère pulmonaire

Dérivée du 6^e arc aortique droit, elle mesure 22 mm de diamètre et rejoint le hile pulmonaire droit après un trajet horizontal en arrière de l'aorte ascendante et de la veine cave supérieure, contourne la bronche intermédiaire en dehors pour se placer en arrière des bronches lobaires moyenne et inférieure. Elle se termine en devenant l'artère lobaire inférieure. Elle donne :

- l'artère lobaire supérieure (A1 + 2 + 3) qui naît dans le médiastin, en avant de la bronche principale droite, et monte en avant de la bronche lobaire supérieure pour se diviser en artère segmentaire ventrale (A2) et tronc apico-dorsal (A1 + 3);
- et devient alors l'artère interlobaire qui donne des artères scissurales avant de bifurquer en lobaires moyenne et inférieure :
 - les artères scissurales postérieure (90 % des patients) et antérieure (25 %) sont destinées aux segments homonymes,
 - l'artère lobaire moyenne (A4 + 5) est la branche de bifurcation ventro-latérale; les origines des A4 et A5, destinées aux segments latéral et médial du lobe moyen, sont séparées dans 50 % des cas,
 - l'artère lobaire inférieure donne une artère apicale (A6) unique dans 80 % des cas puis successivement les artères segmentaires médio-basale ou paracardiaque (A7), ventro-basale (A8), latéro-basale (A9) et dorso-basale (A10).

Branche gauche de l'artère pulmonaire

Elle provient du 6^e arc aortique gauche dont la partie latérale forme le canal artériel qui s'obstrue à la naissance en ligament artériel. Celui-ci la relie à l'aorte descendante. Elle est plus petite (18 mm), verticale à son origine, passe en avant, puis au-dessus et enfin en arrière de la bronche principale gauche avant de descendre en s'enroulant autour de la face dorso-latérale de la bronche lobaire inférieure. Elle donne successivement :

- pour le culmen, les artères médiastinales ventrale (A2), apicale (A1), présente dans 50 % des cas, et dorsale (A3);
- pour la lingula, l'artère lingulaire scissurale issue de la face ventrale de la branche gauche de l'artère pulmonaire et qui donne les segmentaires supérieure (A4) et inférieure de la lingula (A5);
- devenue artère lobaire inférieure, elle donne A6, puis bifurque en troncs A7 + 8 et A9 + 10.

Branches segmentaires et sous-segmentaires

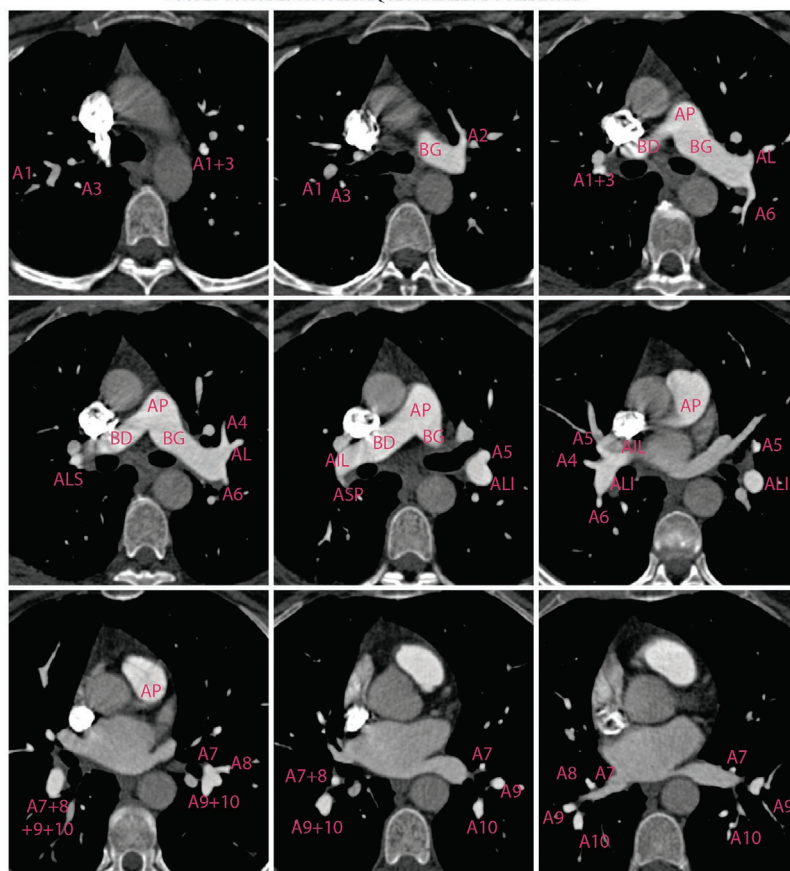
Schématiquement, les artères du lobe supérieur droit et du culmen se situent en dedans et au-dessus de leur bronche; celles du lobe moyen, de la lingula et du segment apical des lobes inférieurs, en dehors et au-dessus de leur bronche; et celles de la pyramide basale des lobes inférieurs adoptent une position radiaire, latérale à leur bronche. L'identification certaine d'une artère repose néanmoins sur son suivi depuis le hile pulmonaire à partir de la branche droite ou gauche de l'artère pulmonaire.

Histologiquement, les artères pulmonaires sont élastiques jusqu'à la transition entre bronches et bronchioles, puis musculaires.

Les artères bronchiques, issues de l'aorte et situées dans l'interstitium péribronchique, sont largement anastomosées à la circulation pulmonaire.

Radio-anatomie normale (fig. 1.5)

Le scanner est l'examen de référence pour la recherche d'embolie pulmonaire aiguë ou chronique. Il est réalisé sans injection d'iode et en coupes de 5 mm, à la recherche de thrombus calcifiés, et avec injection et en coupes de 1 mm à la recherche de signes d'embolie. Les artères normales ont un trajet et des parois harmonieux, diminuent de calibre vers la périphérie et présentent un rehaussement intense et homogène.



AP : a. pulmonaire; AIL : a. interlobaire; AL : a. linguale; ALI : a. lobaire inférieure; ALS : artère lobaire supérieure; ASA : a. scissurale antérieure; ASP : a. scissurale postérieure; BD : branche droite de l'a. pulmonaire; BG : branche gauche de l'a. pulmonaire; A1 + 3 : tronc apico-dorsal; A7 + 8 + 9 + 10 : tronc de la pyramide basale; A7 + 8 : tronc médio-antéro-basal; A9 + 10 : tronc latéro-dorso-basal; A1 : a. apicale du lobe supérieur ou du culmen; A2 : a. ventrale du lobe supérieur ou du culmen; A3 : a. dorsale du lobe supérieur ou du culmen; A4 : a. latérale du lobe moyen ou a. supérieure de la lingua; A5 : a. médiale du lobe moyen ou a. inférieure de la lingua; A6 : a. apicale du lobe inférieur; A7 : a. médio-basale (paracardique) du lobe inférieur; A8 : a. ventro-basale du lobe inférieur; A9 : a. latéro-basale du lobe inférieur; A10 : a. dorso-basale du lobe inférieur.

Physiologie de la circulation veineuse systémique et de la circulation pulmonaire

A. Pérez-Martin, I. Schuster, S. Mestre, F. Veye, I. Quéré, M. Dauzat

PLAN DU CHAPITRE

Paroi veineuse	7	Fonction veineuse et fonction cardiaque.....	12
Facteurs et modulation du retour veineux ...	10	La circulation pulmonaire	12

La circulation veineuse systémique ramène le sang vers l'atrium droit, mais constitue aussi un réservoir sanguin variable. Mue par un très faible gradient de pression, cette circulation est délicate, dépendant, en particulier, de l'intégrité de la paroi veineuse et de la continence des valvules. Elle est soumise à des contraintes importantes, notamment en fonction de la posture, et son bon fonctionnement est essentiel au couplage cardiovasculaire et aux adaptations physiologiques, telles qu'elles interviennent, par exemple, dans l'orthostatisme et à l'exercice [1, 2].

Paroi veineuse

Les veines sont formées par la convergence des veinules qui font suite aux capillaires. Leur paroi est mince, souple, aisément déformable, avec une média moins épaisse que celle des artères adjacentes. La *loi de Laplace* implique donc que la paroi veineuse subit une tension qui peut être très élevée car proportionnelle à la pression transmurale (différence entre pression sanguine intraveineuse et pression tissulaire, interstitielle) et au diamètre, et inversement proportionnelle à l'épaisseur de la paroi. Contrairement à une idée reçue, la paroi veineuse est peu distensible, son élasticité étant limitée. Elle est en revanche très déformable.

La composition histologique de la paroi veineuse comporte, en proportions variables selon les territoires, de l'élastine, du collagène et des fibres musculaires lisses (fig. 2.1), mais les fibres élastiques et musculaires sont moins abondantes que dans la paroi artérielle, tandis que les fibres de collagène, prédominantes, confèrent à la paroi veineuse sa solidité [3].

La paroi veineuse présente un comportement viscoélastique. La composante musculaire lisse, proportionnellement plus importante en périphérie, contribue aux propriétés

visqueuses de la paroi et à sa capacité d'amortissement des variations brusques de pression, notamment lors des changements posturaux. Les veines sont généralement de plus large diamètre que les artères qu'elles accompagnent, et sont, du moins en périphérie, plus nombreuses (on constate généralement deux veines pour une artère). Près des deux tiers du volume sanguin total sont contenus dans les veines, principalement dans les veinules et petites veines (25 %), puis dans les grands réseaux veineux (foie, moelle, peau, 21 %) et dans les grosses veines (18 %).

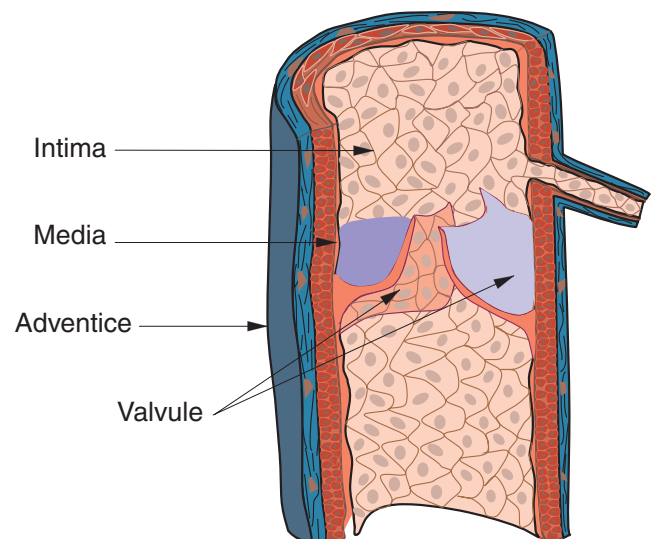


Fig. 2.1 Structure de la paroi veineuse. La paroi veineuse comporte une adventice riche en fibre de collagène, une couche musculaire moins épaisse que dans la paroi artérielle, et une intima formant des replis constituant des valvules.

La capacité des veines est donc importante, mais le volume de sang qu'elles contiennent est très variable selon la pression transmurale. Du fait de la grande déformabilité de leur paroi, elles peuvent accepter d'importantes variations de volume pour de faibles variations de pression transmurale : leur compliance (rapport de la variation de volume sur la variation de pression $\Delta V/\Delta P$) est donc très importante, mais résulte plus de la déformabilité que de l'extensibilité de leur paroi. Cette facilité de déformation de la veine en fait un tube qui peut, à basse pression sanguine, se collaber, selon un axe d'aplatissement qui détermine deux faces et deux bords (fig. 2.2).

La pente de la relation volume/pression veineuse, caractéristique de la compliance, est forte à basse pression transmurale et ne s'infléchit que pour les hautes pressions [1, 2]. Dans la première partie de la courbe, une augmentation minime de pression sanguine suffit à changer la forme de section de la veine. Celle-ci est en effet collabée si la pression sanguine est faible ou négative (ce qui est visible, par exemple, sur les veines superficielles de l'avant-bras lorsqu'il est élevé au-dessus de la tête). Pour une pression faiblement positive, la section de la veine devient elliptique et n'atteint une forme circulaire qu'à pression élevée. Son élasticité, limitée, est ensuite sollicitée si la pression transmurale augmente encore, permettant un accroissement modéré du diamètre (voir fig. 2.2).

Cette courbe peut être décalée vers la droite, et sa pente diminuée, sous l'effet d'une stimulation sympathique. Dans la circulation systémique, l'activation sympathique a donc pour conséquence de réduire le volume veineux et d'augmenter la pression veineuse centrale. Inversement, les dérivés nitrés réduisent le tonus veineux systémique et diminuent donc la précharge cardiaque en réduisant la pression veineuse centrale [1]. C'est ce mécanisme, plus que la vasorelaxation coronaire, qui permet une amélioration clinique lors d'une crise d'angor.

Cependant, si la compliance de la paroi est grande pour les veines splanchniques et cutanées, elle est moindre (du moins à l'état normal) pour les veines des membres. En outre, les veines splanchniques et cutanées bénéficient d'une abondante innervation sympathique, et leur paroi comporte de nombreux récepteurs α_1 et α_2 adrénergiques, tandis que les veines des muscles striés squelettiques sont très pauvrement innervées. La circulation veineuse cutanée est largement contrôlée par la température, participant ainsi à la thermorégulation (avec une vasorelaxation en réponse à la chaleur, et une constriction lors de l'exposition au froid). En pratique, ce sont donc surtout les veines splanchniques qui contribuent à la régulation circulatoire systémique en jouant le rôle de réservoir sanguin variable, mobilisable, par exemple, en cas d'hypotension artérielle ou d'hypovolémie. En effet, une diminution minime de la pression veineuse centrale entraîne une diminution passive du volume des veines splanchniques au profit du remplissage atrial droit, et inversement. Ce mécanisme compensateur peut être renforcé par l'innervation sympathique, qui réduit le volume « séquestré » dans le lit veineux sans en altérer la compliance.

Il existe, sur la plupart des veines, un tonus sympathique veino-constricteur de base, mais l'innervation sympathique des veines des muscles striés squelettiques étant très modeste, la veino-constriction ne peut, par exemple, s'opposer efficacement à la distension veineuse passive qui survient aux membres inférieurs en orthostatisme [1, 2].

Toutes les veines de la circulation systémique (hormis les veines caves) sont équipées de valvules, d'autant plus nombreuses par unité de longueur de veine que leur distance à l'atrium droit est grande. Les valvules se trouvent dans des renflements en ampoule (*sinus*) au sein desquels la paroi présente des replis dont les bords libres sont parallèles à l'axe d'aplatissement, et qui assurent un écoulement sanguin unidirectionnel (en direction de l'atrium droit) (voir fig. 2.1).

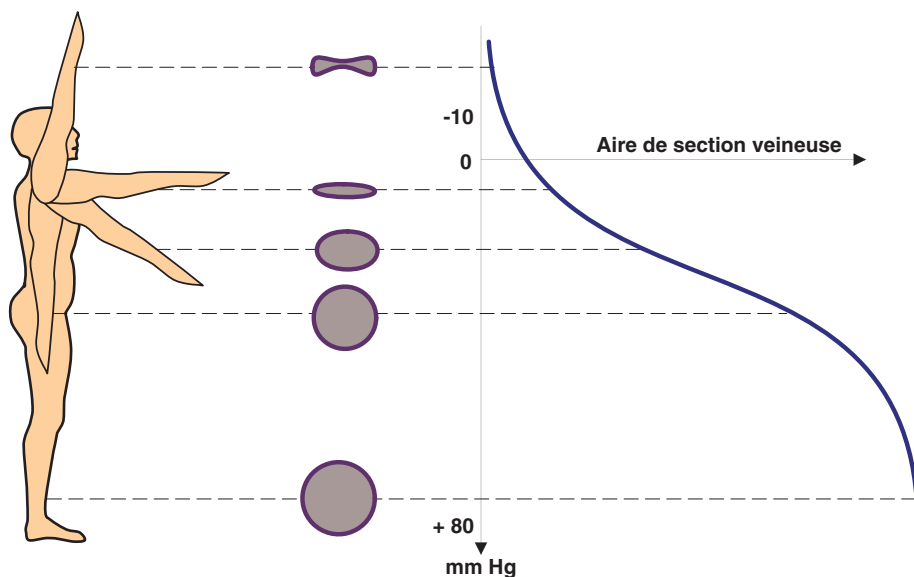


Fig. 2.2 Évolution de la morphologie veineuse en fonction des pressions. La paroi veineuse est peu élastique, mais très déformable, de sorte que la section de la veine, collabée à pression sanguine négative, devient elliptique à faible pression, et tend à devenir circulaire à forte pression (comme aux membres inférieurs en orthostatisme).

Les collatérales veineuses principales s'abouchent sur un bord et non sur une face de la veine, car l'écoulement sanguin s'effectue, lorsque la veine est collabée, au seul niveau des bords (plis de réflexion), la lumière perméable prenant alors une forme de lentille biconcave ou d'haltère.

Les valvules veineuses s'ouvrent et se ferment en fonction du gradient de pression amont/aval. La fermeture peut ainsi se produire, sur les veines distales des membres inférieurs, en fonction de la pression hydrostatique, en position debout. Sur les veines proximales, les étapes de la ventilation pulmonaire peuvent provoquer la fermeture transitoire des valvules (par exemple lors de l'expiration ou des efforts à glotte fermée, sur les veines jugulaires).

Les mouvements valvulaires décrivent un cycle en quatre phases :

1. *Ouverture* : les plis valvulaires ou « voiles », qui étaient en contact par leur face luminale, se séparent. L'ouverture se fait soit du centre vers les bords si la section est ronde, soit des bords vers le centre de la veine si la section est biconcave.
2. *Équilibre* : les voiles se maintiennent à une certaine distance du sinus et flottent dans l'écoulement sanguin, ménageant une lumière légèrement convergente (en entonnoir). L'écoulement sanguin forme un tourbillon dans les sinus, limitant la stase.
3. *Rapprochement* : dès que la pression sur la face luminale de la valvule diminue, les deux voiles se rapprochent à nouveau.
4. *Fermeture* : les voiles restent accolés sur le tiers supérieur de leur hauteur, car celle-ci excède le rayon de la veine.

Lors du passage de la position allongée à l'*orthostatisme*, la pression veineuse à l'extrémité inférieure du corps (à la cheville notamment) augmente rapidement jusqu'à approcher 90 mmHg, sous l'effet de la force gravitationnelle. Celle-ci s'exerçant de la même façon sur le versant artériel et sur le

versant veineux de la circulation, elle ne s'oppose pas au retour veineux (le gradient artérioveineux étant inchangé) mais crée une force de distension qui provoque l'accumulation de sang dans les veines des membres inférieurs (de l'ordre de 500 mL chez un sujet sain, beaucoup plus dans les situations pathologiques telles que les varices) [1, 4].

Sous l'effet de contractions musculaires périodiques, comme aux membres inférieurs lors de la marche, les veines situées au sein des masses musculaires ou entre celles-ci et leurs aponévroses se trouvent comprimées, et le sang qu'elles contiennent est chassé dans la direction imposée par la disposition des valvules, c'est-à-dire vers l'atrium droit. Ce mécanisme, décrit comme la « pompe veinomusculaire », particulièrement efficace au niveau du mollet, a le double bénéfice d'augmenter le retour veineux vers le cœur et de réduire la pression veineuse distale, donc d'alléger la tension pariétale veineuse... à la condition que les valvules soient continentes (fig. 2.3) [1, 4]. Un mécanisme analogue fonctionne au pied par écrasement du lacis veineux plantaire lors de la marche [5].

Ainsi, la marche a pour effet de réduire la pression veineuse distale (à la cheville et à la jambe), avec le triple bénéfice d'alléger la tension pariétale veineuse, de chasser un volume sanguin vers le cœur (et donc, par le jeu de la loi de Starling, d'améliorer le remplissage ventriculaire et donc le débit cardiaque), et d'accroître le gradient artérioveineux, déterminant la perfusion musculaire aux membres inférieurs (fig. 2.4). La marche est donc le meilleur moyen de lutter contre l'hypotension orthostatique, puisque le défaut d'innervation sympathique des veines des muscles striés squelettiques ne permet pas une veino-constriction réflexe efficace.

Le réseau veineux profond des membres est doublé par un réseau superficiel, ces deux réseaux étant reliés par des « perforantes » dont les valvules orientent normalement

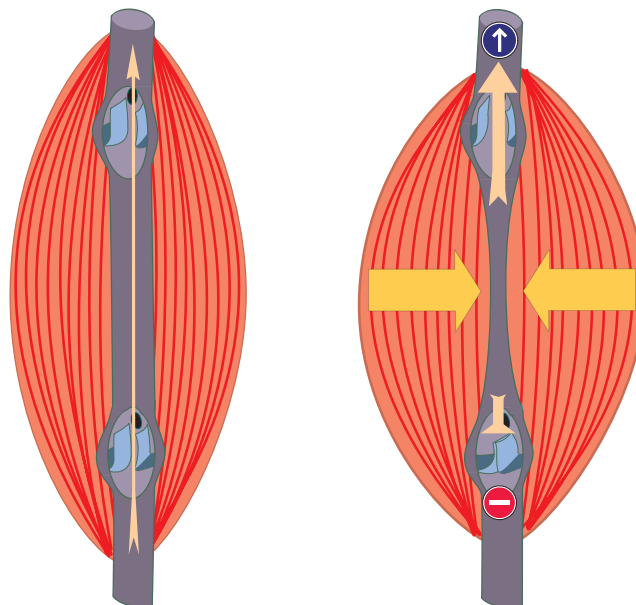


Fig. 2.3 Construction musculaire et retour veineux. Lors de la contraction musculaire, les veines situées au sein des masses musculaires ou sous leurs aponévroses se trouvent écrasées, et le sang qu'elles contiennent est alors chassé en direction de l'atrium droit, à la condition que les valvules soient continentes.

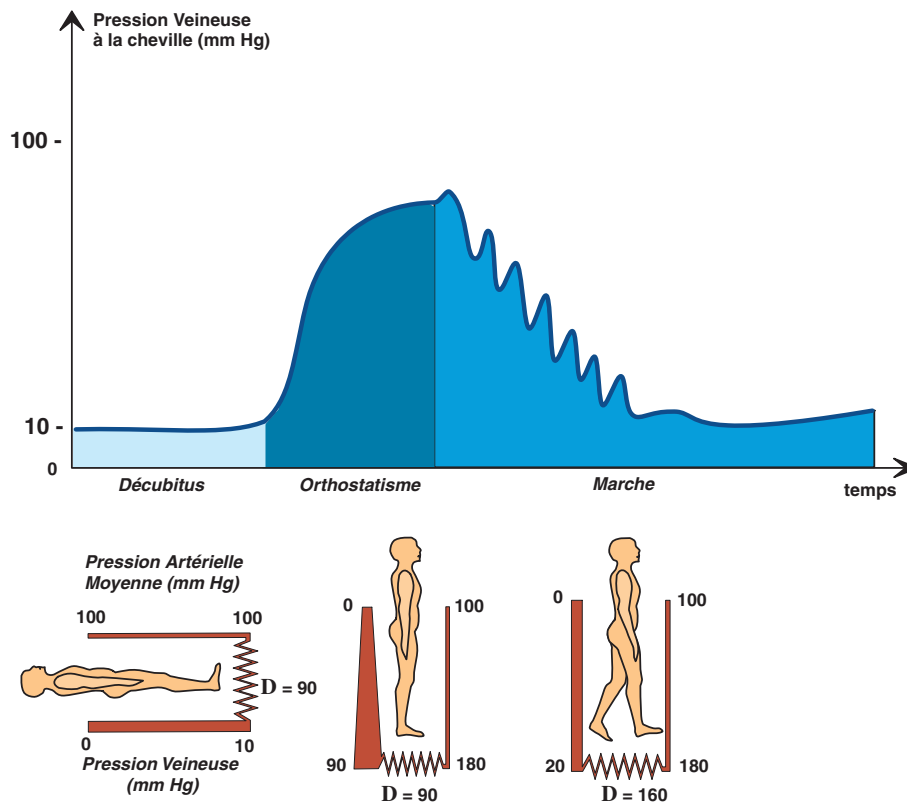


Fig. 2.4 Influence de l'orthostatisme sur les pressions. Chez un sujet sain allongé, la pression veineuse à la cheville est de l'ordre de 10 mmHg. En position debout immobile, elle s'élève jusqu'à environ 90 mmHg. La marche, si les valvules sont continentes, met en jeu la pompe veinomusculaire des mollets et permet de chasser le sang vers l'atrium droit tout en allégeant la pression veineuse à la cheville, augmentant ainsi le gradient de perfusion.

le flux en direction du réseau profond. Sur l'ensemble du réseau veineux, les anastomoses sont très nombreuses. Ainsi le flux peut-il se répartir de façon très variable lorsque les conditions mécaniques locales sont modifiées, par exemple au niveau d'un point d'appui, ou lors d'une contraction musculaire.

Facteurs et modulation du retour veineux

Le facteur essentiel du retour sanguin veineux est constitué par ce qui reste, à la sortie du réseau capillaire, donc à l'entrée dans les veinules, de la force motrice générée par le ventricule gauche, c'est-à-dire 10 à 15 mmHg. Chez un sujet allongé au repos, la pression veineuse centrale est proche de 2 mmHg. La pression sanguine varie entre 0 et 6 mmHg à l'entrée de l'atrium droit. C'est donc un très faible gradient de pression qui assure le retour veineux [6].

Le flux sanguin est lent, de seulement quelques millimètres par seconde à l'entrée des veinules. Il s'accélère ensuite lorsque les veinules convergent pour former des veines, qui fusionnent à leur tour, de sorte que l'aire totale de section diminue. Néanmoins, le réseau vasculaire comporte en général deux veines pour une artère, et chaque veine est

plus large que l'artère qu'elle accompagne. Par conséquent, la vitesse circulatoire sanguine reste toujours plus basse sur le versant veineux que sur le versant artériel au même ordre de division. L'énergie cinétique est donc négligeable sur la plus grande partie du réseau veineux, de sorte que la modulation du flux sanguin dépend principalement des conditions locales (pression, déformation des tissus environnants) et d'aval (variations cycliques des pressions atriales). Sur les veines proches de l'atrium droit (veines caves, veines jugulaires, veines hépatiques et veines rénales), le flux est marqué par une modulation rapide dont l'amplitude s'estompe à distance de l'atrium droit, témoignant du rôle « amortisseur » de la paroi veineuse, comparable au phénomène de « *windkessel* » bien connu sur le versant artériel [1, 5, 7, 8].

Les variations de pression dans l'atrium droit au cours du cycle cardiaque entraînent, en particulier, un accident rétrograde lors de la contraction ventriculaire (par la fermeture et le bombement de la valve tricuspide vers l'atrium), puis lors de la contraction atriale (puisque'il n'existe pas de valvule à l'entrée de l'atrium). Entre ces deux accidents rétrogrades, on observe un accident orthograde, lors de l'ouverture de la valve tricuspide, qui permet au sang atrial de se déverser dans le ventricule. La modulation rapide, triphasée, qui en résulte est normalement bien apparente sur les veines jugulaires, la veine cave inférieure dans sa partie haute, ainsi que

les veines hépatiques, parfois même les veines rénales, en particulier chez les sujets à faible indice de masse corporelle. Elle peut devenir apparente loin en amont (jusqu'aux veines tibiales) en cas d'insuffisance tricuspидienne ou d'insuffisance cardiaque droite, donc dans un contexte d'augmentation de la pression veineuse centrale [7–9].

Les mouvements du diaphragme lors de la *respiration* modulent le flux veineux. Lors de l'inspiration, le diaphragme se contracte et descend vers l'abdomen, provoquant une augmentation de la pression abdominale, ce qui chasse le sang des veines splanchniques vers l'atrium droit, mais réduit le flux des veines iliaques et fémorales. Dans le même temps, la pression intrathoracique diminue, ce qui facilite et accélère le flux sanguin dans le système cave supérieur (donc dans les veines subclavières et jugulaires). En expiration, le mécanisme s'inverse, et le flux augmente dans les veines iliaques et fémorales tandis qu'il diminue dans le système cave supérieur. Ainsi, le flux sanguin veineux des membres inférieurs augmente lors de l'expiration et diminue lors de l'inspiration. La modulation du flux veineux aux membres supérieurs est en opposition de phase, puisque la veine cave supérieure est intrathoracique, alors que la veine cave inférieure est intra-abdominale (fig. 2.5) [7, 8].

L'inspiration a donc pour effet d'une part d'accélérer le retour sanguin cave supérieur, d'autre part d'accroître la pression transmurale de l'atrium et du ventricule droits (puisque la pression pleurale est alors négative). La disten-

sion de la paroi ventriculaire s'en trouve renforcée, ce qui, par la loi de Starling, a pour effet d'augmenter la force de contraction ventriculaire. Ce mécanisme inspiratoire n'intervient pas sur le cœur gauche, car l'inflation des poumons (distendant aussi les vaisseaux pulmonaires) limite l'afflux sanguin par les veines pulmonaires. Le remplissage ventriculaire gauche est en revanche renforcé lors de l'expiration.

Au total, l'inspiration a pour conséquence d'accroître le flux provenant de la veine cave supérieure vers l'atrium droit, et d'augmenter la force de contraction du ventricule droit, tandis que l'expiration a pour conséquence d'accroître le flux provenant de la veine cave inférieure, et de renforcer la contraction ventriculaire gauche. L'effet global d'une augmentation de fréquence et d'amplitude de la ventilation pulmonaire (par exemple lors d'un effort physique) est donc d'augmenter le retour veineux et le débit cardiaque.

L'augmentation de la pression intrathoracique lors d'un effort à glotte fermée (comme dans la manœuvre de Valsalva) entraîne une réduction du remplissage atrial et ventriculaire droits et donc du débit cardiaque : c'est ce qui se produit lors de la défécation ou du soulèvement d'une charge lourde.

Cette « modulation respiratoire » est bien apparente sur le tracé Doppler des grosses veines, en opposition de phase entre les veines jugulaires et subclavières d'une part, les veines iliaques et fémorales d'autre part (voir fig. 2.5). Cependant, la modulation respiratoire du flux des veines

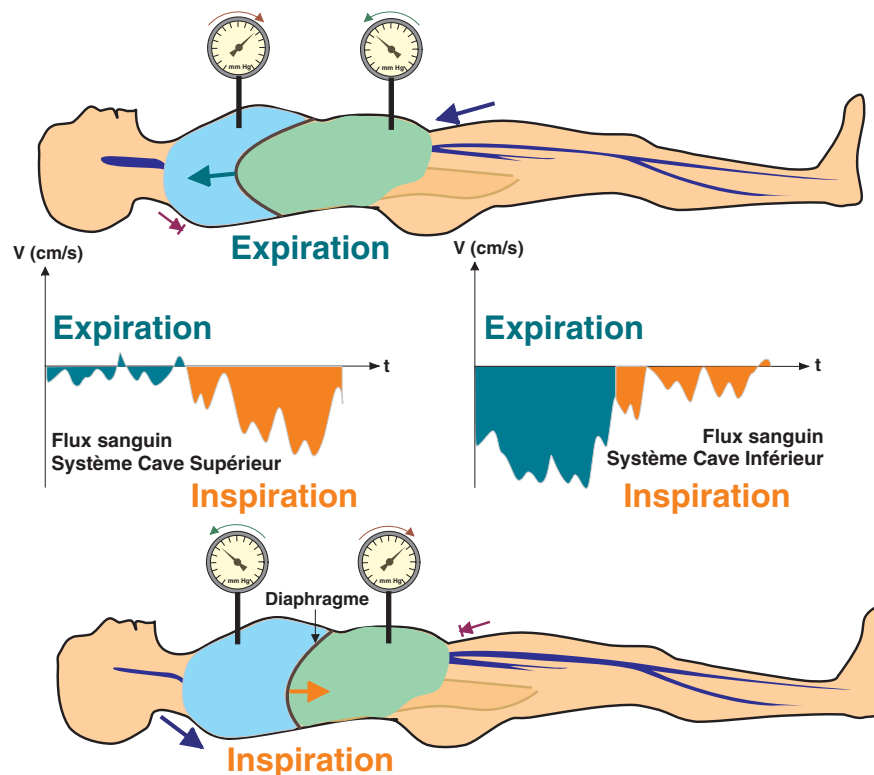


Fig. 2.5 Modulation du flux veineux par le diaphragme. En inspiration, le diaphragme descend vers la cavité abdominale, et l'augmentation de pression abdominale qui en résulte chasse le sang de la veine cave vers l'atrium droit, et freine le déversement du sang des veines fémorales. En revanche, l'inspiration, par une basse pression intrathoracique, facilite le déversement du flux des veines cervicales et des membres supérieurs vers la veine cave supérieure. Le mécanisme s'inverse en expiration.

proximales peut être altérée chez les sujets obèses, en raison de l'augmentation de la pression intra-abdominale qui surmonte alors les variations de pression liées à la ventilation pulmonaire. D'une façon plus générale, cette modulation est altérée lorsque les mouvements diaphragmatiques sont réduits ou entravés, ce qui est le cas dans l'obésité. Une ventilation pulmonaire uniquement thoracique pourrait alors provoquer une inversion de la modulation dans le système cave inférieur, avec augmentation du flux en inspiration, sans modification en ce qui concerne le système cave supérieur. Ainsi, l'alternance de remplissage atrial droit (qui implique normalement, de façon successive, le système cave supérieur en inspiration et le système cave inférieur en expiration) se trouverait compromise.

Fonction veineuse et fonction cardiaque

Circulations artérielle et veineuse sont étroitement interdépendantes : la « loi du cœur », édictée par Starling, stipule que la force d'éjection systolique du ventricule augmente en réponse à sa distension diastolique. Ainsi, une augmentation de la pression veineuse centrale, quelle qu'en soit la cause, a pour conséquence une augmentation du débit cardiaque et contribue donc à rehausser la pression artérielle systémique. Inversement, une augmentation du débit cardiaque a pour effet de transférer plus de sang du secteur d'amont (les veines) vers le secteur d'aval (les artères), et donc de réduire la pression veineuse centrale : c'est l'« effet de pompe ». De même, une diminution de la résistance circulatoire périphérique totale (par exemple lors d'un effort physique) permet un plus grand passage de sang du secteur artériel vers le secteur veineux à travers les résistances artériolocapillaires, de sorte que la pression veineuse centrale s'accroît. Ainsi, en toutes circonstances, le fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire s'établit à un point d'équilibre représentant l'intersection des courbes décrivant ces deux mécanismes : la courbe de fonction cardiaque, illustrant la loi de Starling, et la courbe de fonction vasculaire, illustrant l'effet de pompe. Le graphique de Guyton permet de confronter (par le basculement des coordonnées de la courbe de fonction vasculaire) ces deux courbes sur un même graphique, illustrant les effets combinés des modifications de la fonction cardiaque et de la fonction vasculaire (fig. 2.6) [1, 10].

Ainsi, une hypovolémie (conséquence d'une hémorragie, par exemple) provoque une chute du débit cardiaque par décalage vers le bas de la courbe de fonction vasculaire. Une insuffisance cardiaque se traduit par l'abaissement de la pente de la courbe de fonction cardiaque. Dans les deux cas, le débit cardiaque s'en trouve diminué, mais la pression veineuse centrale est abaissée dans le premier, augmentée dans le second. Lors du passage de la position allongée à l'orthostatisme, l'accumulation de sang dans les veines des membres inférieurs s'accompagne d'une chute de la pression veineuse centrale, et donc du débit cardiaque, provoquant une « hypotension orthostatique » transitoire. L'innervation sympathique des veines des muscles striés squelettiques étant déficiente, c'est le baroréflexe qui en permet la correction, par une stimulation sympathique provoquant une augmentation de la fréquence cardiaque et de la force

d'éjection systolique ventriculaire. Néanmoins, la meilleure façon de lutter contre cette hypotension est de ne pas rester « statique » et de marcher, pour mobiliser le sang accumulé dans les veines jambières et rehausser la pression veineuse centrale grâce à la pompe veinomusculaire des mollets.

La circulation pulmonaire

La circulation pulmonaire est comprise entre le ventricule droit, d'où est issu le tronc de l'artère pulmonaire, et l'atrium gauche où se déversent les veines pulmonaires. Les artères pulmonaires droite et gauche, issues du tronc de l'artère pulmonaire, se divisent, en suivant la distribution bronchique, en artères lobaires, puis segmentaires et sous-segmentaires, jusqu'aux artérioles dont le trajet suit celui des bronchioles, et qui donnent naissance aux capillaires. La section vasculaire totale de la circulation pulmonaire passe ainsi d'environ 70 mm² au niveau de l'artère pulmonaire à 4 000 mm² au niveau des artérioles précapillaires. Elle est donc plus large que celle des bronchioles (environ 2 800 mm² au niveau des bronchioles terminales) car ses ramifications sont plus nombreuses. Les veinules pulmonaires qui font suite au réseau capillaire se prolongent vers les veines pulmonaires qui confluent pour être au nombre de quatre (deux droites et deux gauches) à leur abouchement dans l'atrium gauche. Au même titre que les veines systémiques, les veines pulmonaires forment un réservoir sanguin, de l'ordre de 600 mL, 100 mL étant contenus dans les capillaires.

La circulation pulmonaire est distincte de la circulation bronchique, qui assure les apports nourriciers aux tissus pulmonaires (ensemble des voies aériennes, plèvre mais aussi paroi des artères pulmonaires), par les artères bronchiques, nées de l'aorte et recevant environ 1 % du débit cardiaque. Le drainage veineux de cette circulation nutritive n'est assuré qu'en partie par les veines azygos qui se jettent dans la veine cave supérieure, le reste étant drainé par les veines pulmonaires.

La circulation pulmonaire a pour fonction principale d'assurer les échanges gazeux entre les capillaires et les alvéoles, au travers de la barrière alvéolocapillaire, assurant l'oxygénation du sang et l'élimination du dioxyde de carbone. Le sang amené à l'atrium gauche par les veines pulmonaires n'est cependant pas parfaitement saturé en oxygène, contrairement à celui des veinules alvéolaires. En effet, trois dispositifs anatomiques sont responsables de cette légère désaturation [1, 11] :

- les shunts artérioveineux intrapulmonaires, court-circuitant les capillaires ;
- les veines de Thébésius par lesquelles une partie du flux sanguin veineux coronaire se draine dans les cavités cardiaques gauches ;
- les veines de la circulation bronchique qui, pour une assez large part, se drainent dans les veines pulmonaires et non vers la veine cave supérieure ;

La circulation pulmonaire présente des caractéristiques anatomiques et physiologiques en relation avec sa situation particulière, puisque la quasi-totalité du débit cardiaque doit la traverser [11].

Les capillaires pulmonaires sont disposés en réseau anastomotique et couvrent environ 75 % de la surface alvéolaire,

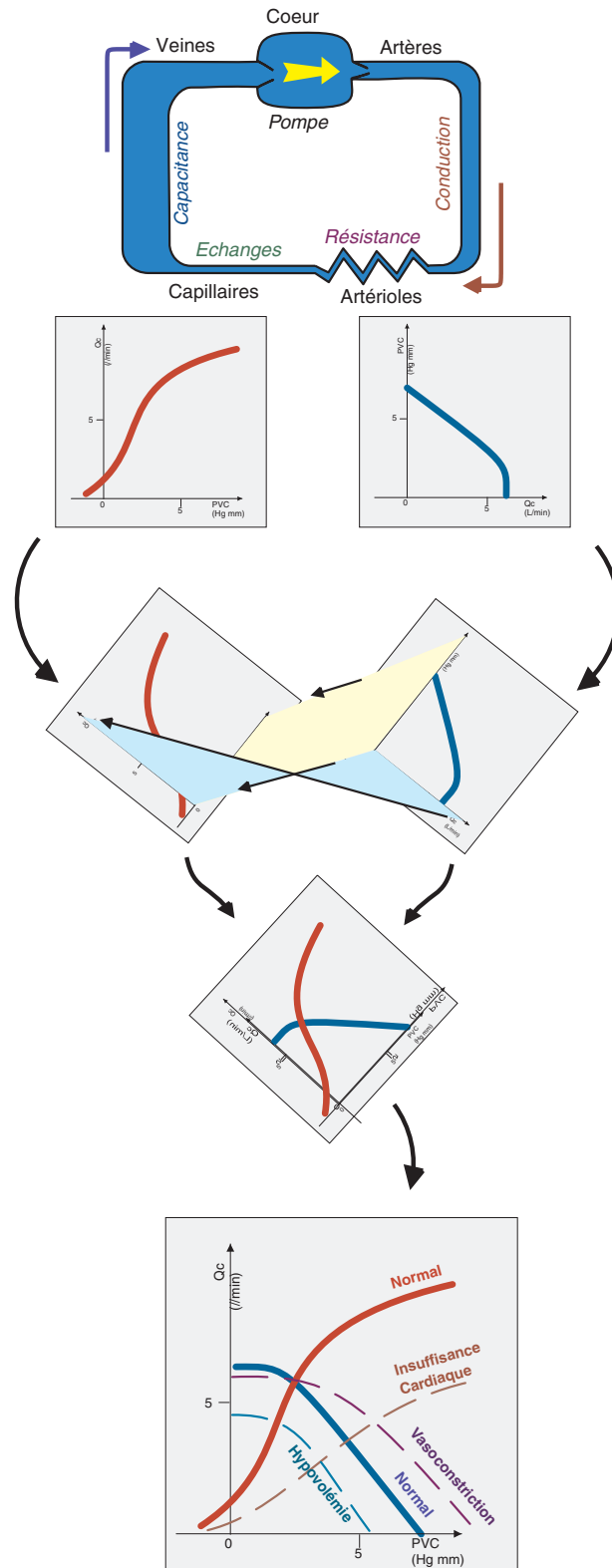


Fig. 2.6 Graphique de Guyton. La courbe de fonction cardiaque (en rouge) traduit la loi de Starling : le débit cardiaque (Q_c) augmente si la pression veineuse centrale (PVC) augmente. La courbe de fonction vasculaire (en bleu) traduit l'effet de pompe : la pression veineuse diminue si le débit cardiaque augmente. Ces deux mécanismes coexistent, et le fonctionnement de l'appareil cardiovasculaire s'établit toujours à l'intersection de ces deux courbes. Le graphique de Guyton ne se comprend qu'à la condition de garder en mémoire le fait que la courbe de fonction vasculaire (en bleu) se lit de façon non conventionnelle, la variable dépendante (la pression veineuse centrale) se trouvant en abscisses.

ce qui représente une surface d'échange voisine de 100 m². L'épaisseur de la paroi capillaire (endothélium) et alvéolaire (épithélium) n'est que d'environ 0,3 µm. Cette faible distance de diffusion assure des échanges gazeux par diffusion très rapides, ce qui permet de maintenir un temps de transit (ou temps de traversée capillaire correspondant au temps nécessaire pour obtenir des échanges gazeux efficaces) très bref, de l'ordre d'une seconde, avec une possibilité de le raccourcir encore lorsque le débit sanguin augmente, par exemple en conditions d'effort. Les capillaires pulmonaires, de situation intra-alvéolaire, sont soumis aux variations de pression alvéolaire et leur calibre varie de façon notable lorsque la pression alvéolaire est supérieure à la pression intravasculaire, ce qui est le cas en position verticale au sommet des poumons, et variant, bien sûr, très largement durant le cycle ventilatoire, diminuant notamment lorsque la pression alvéolaire ou la pression pleurale augmentent. Les vaisseaux de plus grand calibre (artères et artérioles), ou vaisseaux extra-alvéolaires, sont, comme les bronches, engainés par le feuillet viscéral de la plèvre et donc soumis aux variations de pression pleurale (fig. 2.7). Tous sont également soumis à l'effet de la pesanteur, de sorte que la distribution du débit sanguin est inhomogène (fig. 2.8) et variable selon la posture.

La circulation pulmonaire est classiquement décrite comme une circulation à basse pression et haut débit, donc faible résistance, dans laquelle la pression sur le versant artériel est près de six fois inférieure à ce qu'elle est au même niveau dans la circulation systémique. La pression veineuse centrale (PVC) est normalement comprise entre 2 et

6 mmHg. La pression sanguine dans la cavité atriale gauche est proche de 0 mmHg en début de remplissage ventriculaire. Dans le ventricule droit, la pression sanguine varie de 0 à 5 mmHg en diastole, et entre 20 et 25 mmHg en systole (contre 6 à 12 mmHg en diastole et 120 à 130 mmHg en systole dans le ventricule gauche). La pression sanguine est de l'ordre de 8 à 11 mmHg dans les capillaires pulmonaires. Son élévation au-delà de 25 mmHg expose à l'œdème pulmonaire.

La circulation pulmonaire doit accepter la totalité du débit cardiaque, tant au repos qu'en condition d'effort. Elle doit donc admettre d'importantes variations de débit sans variation significative de pression. Lorsque le débit augmente, par exemple au cours de l'exercice physique, deux grands mécanismes permettent de limiter l'augmentation de pression en diminuant la résistance circulatoire : d'une part le recrutement de capillaires fermés, d'autre part la distension des capillaires ouverts. Les vaisseaux pulmonaires ont en effet une très faible élastance pariétale, ce qui leur permet de se laisser distendre en cas d'augmentation du débit. C'est donc l'inverse de l'autorégulation qui domine dans d'autres territoires comme la circulation cérébrale. Cette augmentation de conductance circulatoire pulmonaire lors de l'effort est plus marquée encore chez le sportif entraîné en endurance. Elle est en revanche réduite chez les sujets vivant en altitude en raison de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique. La résistance circulatoire pulmonaire, faible à l'état basal (près de huit fois moindre que celle de la circulation systémique), est donc très variable. Sa répartition diffère de celle des autres tissus, où elle se situe essentielle-

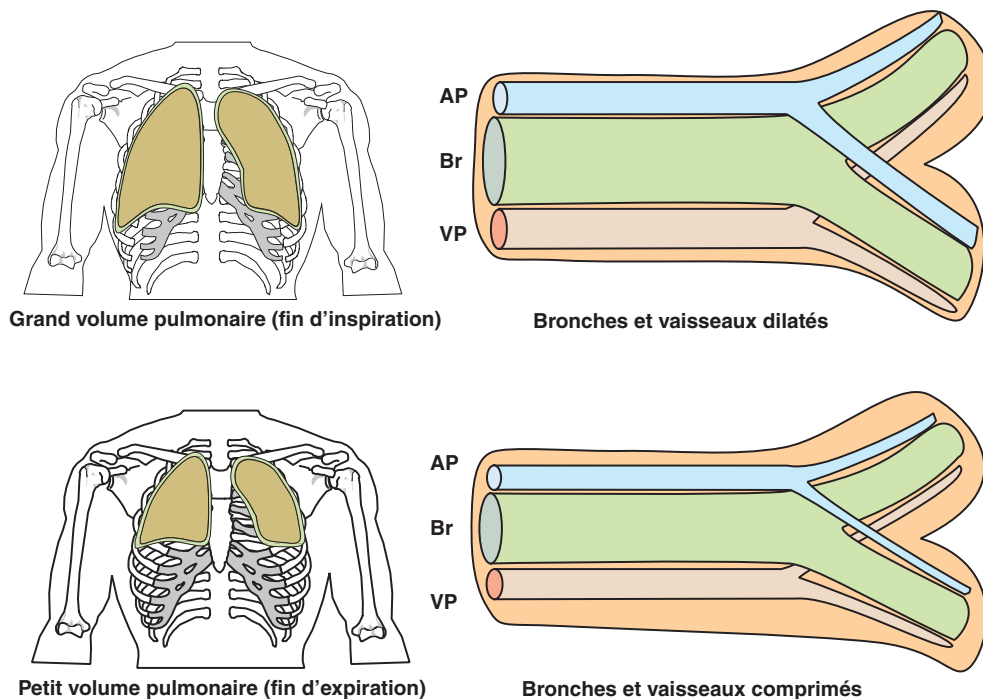


Fig. 2.7 Effets des variations de pression pleurale sur le diamètre des bronches et des vaisseaux extra-alvéolaires. Toute augmentation du volume pulmonaire s'accompagne d'une augmentation de la traction radiale exercée par le feuillet viscéral de la plèvre sur les bronches et les vaisseaux qu'il engaine. Inversement, le diamètre des bronches et des vaisseaux diminue en expiration. AP : artère pulmonaire ; Br : bronche ; VP : veine pulmonaire.

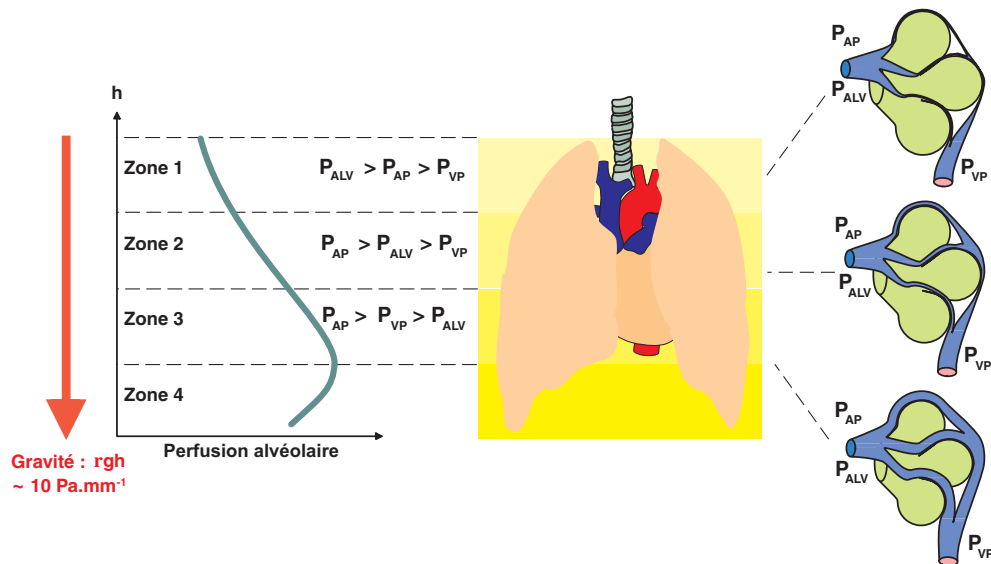


Fig. 2.8 Effets de la pression alvéolaire (P_{ALV}) sur les vaisseaux intra-alvéolaires (capillaires). À volume pulmonaire constant, la P_{ALV} est quasiment identique dans l'ensemble du poumon et quelle que soit la posture. Elle varie en revanche avec le cycle respiratoire, diminuant dans la première partie de la phase inspiratoire, puis augmentant jusqu'au début de la phase expiratoire, et diminuant à nouveau durant la deuxième partie de la phase expiratoire. Lorsqu'elle est supérieure à la pression artérielle (P_{AP}), le capillaire est comprimé par les alvéoles et se ferme. Il s'ouvre partiellement lorsque la P_{ALV} est inférieure à la P_{AP} et supérieure à la pression veineuse (P_{VP}). La P_{ALV} n'influence pas le diamètre des capillaires quand elle devient inférieure à la P_{VP} .

Effets combinés de la gravité et de la pression pleurale sur la distribution de la perfusion pulmonaire. La P_{AP} est fortement influencée par la pression hydrostatique qui augmente d'environ 10 Pa par millimètre. Elle est ainsi, en position debout, inférieure à la P_{ALV} dans la partie supérieure du poumon, et supérieure en dessous du niveau du hile. Le flux sanguin pulmonaire est donc plus important dans les zones 2 et 3 situées à la hauteur et en dessous du hile, et moindre aux sommets (zone 1). Dans la zone 4, les vaisseaux extra-alvéolaires, engainés par le feuillet viscéral de la plèvre subissent une moindre dépression et leur diamètre est plus petit que les vaisseaux de même ordre de division situés plus haut dans le poumon, de sorte que leur débit est moindre, expliquant ainsi l'infléchissement de la courbe de distribution de la perfusion.

La résistance à l'écoulement sanguin résulte ainsi des effets opposés de la pression pleurale et de la pression alvéolaire, qui varient au cours du cycle respiratoire : à haut volume pulmonaire (deuxième partie d'inspiration), la faible pression pleurale tend à dilater les vaisseaux extra-alvéolaires et réduire leur résistance circulatoire, tandis que la pression alvéolaire s'élève jusqu'à rejoindre la pression atmosphérique, comprimant les capillaires et augmentant leur résistance circulatoire. On observe le mécanisme inverse à bas volume pulmonaire (deuxième partie de l'expiration). Ainsi, la résistance circulatoire pulmonaire globale est minimale lorsque le volume pulmonaire est proche du niveau ventilatoire de repos.

ment au niveau artériolaire. Dans la circulation pulmonaire, les artérioles rendent compte de seulement 30 % de la résistance totale, le reste se répartissant entre les capillaires (pour 50 %) et les veinules (pour 20 %). Bien que la média des artérioles pulmonaires soit moins épaisse que celle des artérioles de la circulation systémique, leur potentiel vasomoteur est notable, et elles reçoivent une innervation adrénergique et cholinergique. La résistance circulatoire pulmonaire est ainsi sous la double dépendance de phénomènes passifs (débit cardiaque, volume sanguin contenu dans le poumon et effet de la pesanteur, particulièrement marqué en position verticale) et de mécanismes actifs, regroupant les effets de l'innervation autonome et ceux de substances vasorelaxantes telles que l'acétylcholine, le NO, et certaines prostacyclines, ou de facteurs vasoconstricteurs comme l'endothéline et l'angiotensine, mais aussi l'hypoxie [1, 11].

Au contraire de la circulation systémique, l'hypoxie locale provoque en effet non pas une vasorelaxation mais une vasoconstriction pulmonaire, ce qui a pour effet de maintenir un rapport ventilation/perfusion d'environ 0,8. Ce mécanisme joue un rôle essentiel dans l'optimisation des échanges gazeux respiratoires dans les conditions physiologiques (en fonction de la position allongée ou debout, notamment) ou

pathologiques (réduisant la perfusion des zones atelectasiées, par exemple), redistribuant la perfusion vers les zones du poumon les mieux ventilées. L'hypoxie générale (telle qu'elle peut résulter de la vie en haute altitude) est responsable d'une vasoconstriction pulmonaire globale et donc d'une augmentation de la pression artérielle pulmonaire.

Références

- [1] Levick JR. An introduction to cardiovascular physiology. 4th ed. London : Arnold; 2003.
- [2] Klabunde RE. Cardiovascular physiology concepts. 2nd ed. Baltimore : Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- [3] Zocalo Y, Bia D, Cabrera-Fischer EI, et al. Structural and functional properties of venous wall : relationship between elastin, collagen, and smooth muscle components and viscoelastic properties. In : ISRN Physiology; 2013, article ID 906031.
- [4] Meissner MH, Moneta G, Burnand K, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. J Vasc Surg 2007; 46 : 45–24S.
- [5] Uhl JE, Gillot C. Anatomy of the foot venous pump : physiology and influence on chronic venous disease. Phlebology 2012; 27 : 219–30.
- [6] Gelman S. Venous function and central venous pressure. A physiologic story. Anesthesiology 2008; 108 : 735–48.

- [7] Miller JD, Pegelow DF, Jacques AJ, et al. Skeletal muscle pump versus respiratory muscle pump : modulation of venous return from the locomotor limb in humans. *J Physiol* 2005; 563 : 925–43.
- [8] Rothe CF. Physiology of venous return. An unappreciated boost to the heart. *Arch Int Med* 1986; 146 : 977–81.
- [9] Wang JJ, Flewitt JA, Shrive NG et al. Systemic venous circulation. Waves propagating on a windkessel : relation of arterial and venous windkessels to systemic vascular resistance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290 : H154–62.
- [10] Beard DA, Feigl EO. Understanding Guyton's venous return curves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301 : H629–33.
- [11] Kerbaul F, Wauthy P, Brimiouille S, et al. Physiologie de la circulation pulmonaire. In : Martin C, Riou B, Vallet B, editors. *Physiologie humaine appliquée*. Rueil-Malmaison : Arnette; 2006. p. 375–87.

Histoire naturelle de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire

J.-P. Galanaud, A. Elias

PLAN DU CHAPITRE

Physiopathologie de la MTEV	17	Histoire naturelle à moyen et long termes de la MTEV	19
Formation du thrombus	17		
Évolution du thrombus à la phase aiguë de la MTEV	18		

La thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs et l'embolie pulmonaire (EP) constituent deux expressions cliniques de la même maladie, la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). Aussi, TVP et EP partagent les mêmes facteurs de risque et un traitement anticoagulant à dose curative [1, 2]. Cependant, si leur physiopathologie et leur origine anatomique sont le plus souvent communes, leur évolution diffère [3-8]. Ce chapitre distingue l'histoire naturelle spontanée, en dehors de tout traitement, de l'histoire naturelle sous traitement anticoagulant et à l'arrêt de celui-ci. Au sein des TVP des membres inférieurs, les TVP distales (infrapoplitées) sont séparées des TVP proximales (poplitées et suprapoplitées).

Physiopathologie de la MTEV

La thrombose veineuse est due à la formation d'un thrombus dans les veines tandis que l'EP est le plus souvent la conséquence de la migration de ce thrombus veineux dans les artères pulmonaires. La première description incontestable de TVP des membres inférieurs remonte au XIII^e siècle, dans le livre de Guillaume de Saint Pathus intitulé *La vie et les miracles de Saint Louis* [9]. La connaissance de la physiopathologie exacte et complète de la MTEV est plus récente. Elle remonte au début du XIX^e siècle (Andral, 1830) et a été popularisée à partir des années 1950 sous le nom de triade de Virchow [10]. La présence d'au moins un des trois éléments de la triade est nécessaire à la formation d'un thrombus veineux : stase veineuse, hypercoagulabilité et atteinte de la paroi vasculaire. Tous les facteurs de risque de MTEV agissent sur au moins un de ces trois éléments. Par exemple, l'alitement agit sur la stase veineuse, le cancer et les throm-

bophilies biologiques sur l'hypercoagulabilité et les cathéters veineux sur l'atteinte de la paroi vasculaire.

L'association entre TVP et EP a été découverte par l'anatomopathologiste allemand Virchow à partir de travaux autopsiques sur des patients décédés d'EP qui présentaient aussi une TVP (1856). En cas d'EP symptomatique, lorsqu'un écho-Doppler veineux est réalisé, il est retrouvé dans plus de 60 % des cas une TVP, symptomatique ou non [11]. À l'inverse en cas de TVP proximale, l'imagerie pulmonaire met en évidence une EP dans la moitié des cas [3]. Au moins 90 % des EP seraient secondaires à la migration d'un thrombus veineux des membres inférieurs, une EP par formation d'un thrombus in situ étant beaucoup plus rare [12]. Cela explique pourquoi TVP et EP forment une seule et même maladie, avec un continuum physiopathologique.

Formation du thrombus

Les auteurs anciens pensaient que le thrombus se formait dans les veines pelviennes et fémorales, compte tenu de la fréquence des TVP du post-partum. La mise au point de la phlébographie par Berberich et Hirsch en 1923 a permis de corriger cette impression [13]. Dès 1940, Bauer, à partir d'une série phlébographique de 150 patients avec grosse jambe, conclut que les thrombi naissent dans les veines musculaires et s'étendent progressivement aux veines plus proximales [14]. Ces hypothèses ont été plus récemment étayées par Cogo et al. [15] à partir d'une série de 189 patients ambulatoires : 99 % des patients présentant une TVP proximale avaient aussi une TVP distale et dans plus de 90 % des cas ces thromboses étaient contiguës. Ces constatations d'imagerie sont conformes à la physiopathologie de

la MTEV : le thrombus naît le plus souvent au niveau des veines musculaires (soléaires, abouchement des collatérales) qui sont des zones où le flux sanguin est lent et la masse sanguine importante. La formation du thrombus au niveau des veines proximales est plus rare.

Évolution du thrombus à la phase aiguë de la MTEV

Il est difficile de connaître précisément l'histoire naturelle réelle du thrombus sans traitement anticoagulant car l'utilisation de celui-ci chez l'homme à partir de 1935 a précédé la diffusion des tests diagnostiques objectifs et fiables de la MTEV [9]. La standardisation des critères diagnostiques phlébographiques de TVP (Rabinov, 1972) et l'utilisation de la scintigraphie pulmonaire pour le diagnostic de l'EP (Wagner, 1964) sont mêmes postérieures à la publication de l'essai de Barritt et Jordan (1960) qui avaient démontré l'utilité des anticoagulants [16, 17]. Les rares données objectives disponibles – c'est-à-dire phlébographie et écho-Doppler veineux – sur l'évolution naturelle du thrombus et sa capacité à s'étendre en proximalité (c'est-à-dire potentiel thrombo-embolique) concernent plus particulièrement les TVP distales, ces dernières n'étant pas systématiquement anticoagulées.

Potentiel thrombo-embolique des thrombi distaux

Les données de la littérature estiment le potentiel thrombo-embolique des TVP distales entre 0 et 44 % [18]. Un tel intervalle de confiance ne permet pas de se faire une idée précise de la gravité de ces TVP et reflète les biais méthodologiques des différentes études considérées (faibles effectifs, caractère rétrospectif, TVP distale non nécessairement isolée, traitée ou non par anticoagulants). Afin d'avoir une idée plus précise du potentiel thrombo-embolique réel, au-delà du terrain de survenue (premier épisode avec facteur favorisant transitoire *versus* présence d'un facteur de risque permanent/persistant), il convient de distinguer le caractère symptomatique ou non de la TVP, sa localisation anatomique (jambière *versus* musculaire), le type d'extension considéré (extension asymptomatique, TVP proximale symptomatique, EP) et enfin l'utilisation ou non d'un traitement anticoagulant. Tous ces facteurs sont susceptibles d'influencer le potentiel thrombo-embolique.

Caractéristiques du patient

En l'absence d'étude dédiée de bonne qualité, l'interprétation des données de la littérature suggère que les principaux facteurs de risque d'extension proximale des thrombi distaux sont proches des facteurs de risque de récurrence après arrêt du traitement : thrombophilie, antécédent de MTEV, cancer, etc. [19–25].

Caractère asymptomatique de la TVP

Les principales données sur l'évolution naturelle des TVP distales asymptomatiques viennent d'une étude de Kakkar et al. [26] réalisée chez des patients en postopératoire de

chirurgie programmée. Dans cette série, 132 patients sans antécédent de MTEV ont été surveillés régulièrement en postopératoire avec des tests isotopiques au fibrinogène marqué pour dépister une TVP. En cas de positivité du test isotopique, une phlébographie était réalisée pour confirmer le diagnostic. Quarante patients présentaient une TVP distale. Dans 14 cas, la TVP distale a régressé spontanément en moins de 72 heures. Au terme d'une semaine postopératoire, neuf se sont étendues au réseau profond proximal et quatre patients ont présenté une EP [26]. Des taux d'extension beaucoup plus faibles (3 % à deux semaines) ont été retrouvés dans la série de patients médicaux (centre de rééducation) de Sachdev et al. [27]. Une telle différence peut s'expliquer par le contexte clinique (chirurgie *versus* médecine de rééducation) mais surtout l'outil diagnostique : dans l'étude de Sachdev et al., le diagnostic de TVP était fait à l'écho-Doppler tandis que dans la série de Kakkar et al., il était isotopique puis phlébographique [28]. Si le potentiel thrombo-embolique des TVP distales asymptomatiques reste incertain, celui-ci est néanmoins faible et il existe un consensus pour ne pas dépister ces thromboses [1].

Caractère symptomatique de la TVP

Dans un essai thérapeutique randomisé en ouvert, Lagerstedt et al. [19] ont comparé après cinq jours d'héparine l'association antivitamine K (AVK) et compression à la compression seule durant trois mois chez 51 patients présentant une TVP distale symptomatique. Le taux de récurrence/extension dans le bras non traité par AVK était de 29 % (n = 8) *versus* 0 % dans le bras AVK. Dans cette étude, le suivi était clinique et isotopique et les phlébographies étaient réalisées en cas de suspicion de récurrence ou d'extension. L'extrapolation des données issues des essais randomisés comparant l'écho-Doppler complet à l'écho-Doppler proximal sériel apporte des résultats complémentaires. Dans les essais de Bernardi et al. [25] et de Gibson et al. [24], à une semaine, les taux d'extension proximale extrapolés étaient respectivement de 22 % (n = 14/65) et 8 % (n = 3/38). Ces taux d'extension sont liés à des profils de population différents, avec notamment un taux de cancer élevé dans l'étude de Bernardi et al. (28 %). La méta-analyse des données issues des études utilisant l'écho-Doppler comme test diagnostique retrouve, en l'absence de traitement anticoagulant, un taux d'extension proximale à une semaine des TVP distales de 8,7 %, des taux de MTEV symptomatique et d'EP au cours du suivi de 11,9 % et 0,9 % respectivement [29]. Sous anticoagulant, seuls 1,8 % des patients présentent une extension proximale. Enfin, après deux semaines, le potentiel thrombo-embolique décroît fortement [30].

TVP musculaire

D'un point de vue strictement anatomique, ces thromboses sont des thromboses profondes même si, notamment dans les pays anglo-saxons, elles sont considérées différemment des TVP des troncs collecteurs [1, 31]. Deux études observationnelles et un essai thérapeutique en ouvert ont trouvé des taux d'extension des TVP musculaires non traitées par anticoagulants inférieurs à 3 %, sans aucune EP lors du suivi à trois mois [30, 32, 33]. Un traitement anticoagulant curatif (dix jours) n'avait pas d'impact sur le taux d'extension proximale [32].

Potentiel thrombo-embolique des thrombi proximaux

Lorsque le thrombus atteint les veines profondes proximales, le principal risque est l'embolie pulmonaire. L'estimation du potentiel thrombo-embolique spontané des TVP proximales est issue d'études anciennes où le diagnostic et la prise en charge des TVP/EP étaient très différents des pratiques actuelles. Ces travaux retrouvent tous des taux d'EP et de mortalité par EP élevés. En 1941, parmi les 24 TVP proximales de Bauer, 11 se compliquaient d'une EP clinique [34]. Dans une autre série rétrospective de patients hospitalisés avec des signes cliniques de TVP, 18 % sont décédés d'EP probable [34].

Évolution des EP non traitées

Les premières données concernant le risque de l'EP sont issues de l'essai thérapeutique de Barritt et Jordan [17]. Trente-cinq patients présentant une EP clinique étaient randomisés pour recevoir ou non un traitement anticoagulant. L'essai fut interrompu prématurément après le décès par EP de cinq des 19 patients non traités (*versus* zéro dans le groupe anticoagulant). Cet essai a validé l'indication des anticoagulants dans l'EP.

Évolution du thrombus sous traitement anticoagulant

Les anticoagulants ont révolutionné la prise en charge thérapeutique de la MTEV en faisant chuter la mortalité et en diminuant les complications à long terme (syndrome post-thrombotique, cœur pulmonaire chronique post-embolique).

Ainsi, sous traitement anticoagulant en cas de TVP proximale, le risque d'EP dans les études observationnelles OPTIMEV et RIETE [35, 36] était inférieur à 1,5 % à trois mois avec une mortalité par EP de 0,6 %, taux comparables à ceux retrouvés par Douketis et al. [37] dans une méta-analyse plus ancienne (0,4 %). En cas d'EP sans état de choc, le pronostic est favorable avec une mortalité à trois mois de 1,5 % [37, 38]. En cas d'EP massive avec choc, la mortalité est d'environ 10 % à une heure et le taux de mortalité intra-hospitalier proche de 35 % [37, 38].

L'extension du thrombus asymptomatique lors de l'initiation du traitement n'est pas rare (5–10 %) [39]. Elle ne préjuge pas de l'efficacité du traitement anticoagulant.

Dans l'essai EINSTEIN comparant le rivaroxaban à un traitement conventionnel (héparine + warfarine) en cas de MTEV, parmi 347 patients avec EP à trois semaines, seuls 12 % ne présentaient pas de signe de régression du thrombus pulmonaire, alors que 41 % présentaient une recanalisation complète [40].

Histoire naturelle à moyen et long termes de la MTEV

Évolution du thrombus sous anticoagulant

Une fois la phase aiguë passée, le thrombus peut évoluer vers la lyse, la récurrence ou l'organisation (thrombus chronique

résiduel). Même sous traitement anticoagulant, la régression du thrombus est lente et inconstante [3]. À six mois, dans l'essai thérapeutique Swedish Venous Thrombosis Dalteparin Trial incluant 164 patients et comparant un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM, dalteparine) à l'héparine non fractionnée (HNF) pour la prise en charge de TVP, 38 % des patients présentaient une recanalisation complète à la phlébographie, 54 % une recanalisation partielle et 7 % une extension [41]. Des résultats similaires ont été retrouvés en écho-Doppler dans l'étude REVERSE incluant des patients présentant un premier épisode de TVP proximale (ou EP) idiopathique : après cinq à sept mois de traitement anticoagulant, 51 % des patients présentaient des séquelles thrombotiques dont 45 % étaient majeures (faible régression, stabilité ou aggravation du volume thrombotique) [42].

Au niveau des artères pulmonaires, le taux de recanalisation semble sensiblement meilleur, sans doute car le volume thrombotique est moins important et les tests diagnostiques différents. De plus, le taux de recanalisation estimé à l'angiographe est supérieur à celui estimé par la scintigraphie pulmonaire. Dans l'étude EINSTEIN, à trois semaines, 71 % des patients présentaient une recanalisation au moins partielle au scanner contre 62 % à la scintigraphie pulmonaire [40]. À plus long terme (neuf mois), dans l'essai thérapeutique THESEE comparant tinzaparine et HNF pour la prise en charge des EP, 85 % des patients présentaient une recanalisation complète au scanner et 72 % à la scintigraphie [43].

Risque de récurrence thrombo-embolique à l'arrêt du traitement anticoagulant

Comme pour le potentiel thrombo-embolique à la phase aiguë, le risque de récurrence thrombo-embolique est fortement influencé par le contexte et le terrain de survenue ainsi que la localisation du thrombus.

Risque de récurrence en fonction des caractéristiques de la MTEV

Après un épisode de MTEV avec facteur favorisant transitoire, le risque de récurrence à l'arrêt du traitement anticoagulant est faible, d'autant plus que ce facteur de risque est chirurgical (< 1 % à un an, 3 % à cinq ans *versus* 5 % à un an et 15 % à cinq ans en cas de facteur de risque transitoire non chirurgical) [44]. En cas de premier épisode de MTEV idiopathique, le risque de récurrence est d'au moins 10 % la première année et 30 % à cinq ans et peut justifier dans certaines conditions un traitement anticoagulant prolongé [1, 44]. Ce risque est encore plus important en cas de récurrence thrombo-embolique idiopathique ou de facteur de risque persistant tel un cancer [1].

Risque et type de récurrence selon la présentation clinique initiale de la MTEV

Deux méta-analyses récentes complémentaires d'études observationnelles et d'essais thérapeutiques ont mis en évidence que le risque de récurrence à l'arrêt du traitement était identique après un premier épisode de TVP proximale et d'EP [45, 46]. Le risque de récurrence était en revanche deux à quatre fois moindre en cas de TVP distale que de

TVP proximale [45, 46]. La présentation clinique initiale influence fortement le type de récurrence : les EP récidivent trois fois plus sous forme d'EP que les TVP proximales (2,5 % patients-année *versus* 0,9 % patients-année) [45]. Dans l'étude OPTIMEV, les patients présentant une première TVP distale isolée sans cancer récidivaient aussi deux fois moins que les autres (HR : 1,8; IC95 % : 1,1–3,0) [47]. En revanche, le type de récurrence différait : les TVP distales récidivaient deux fois plus sous forme de TVP distale et dix fois moins sous forme de TVP proximale que les TVP proximales. Le taux d'EP était en revanche identique (HR : 1,1; IC95 % : 0,4–3,0), mais doit être interprété dans un contexte de faible nombre d'événements.

Syndrome post-thrombotique

Après une TVP proximale des membres inférieurs, 20 à 40 % des patients développent un syndrome post-thrombotique (SPT) et 5 à 10 % un SPT sévère [48]. La prévalence du SPT est dépendante des scores diagnostiques utilisés. Les principaux facteurs de risque de SPT sont d'une part le caractère proximal de la TVP, un antécédent de TVP ipsilatérale, l'obésité et une insuffisance veineuse préexistante [49]. Le risque de SPT après une TVP distale isolée est imparfaitement connu [31, 50, 51]. Les deux mécanismes physiopathologiques de cette insuffisance veineuse sont une destruction valvulaire provoquant un reflux veineux et une obstruction veineuse résiduelle gênant le retour veineux [52]. Pour la destruction valvulaire, deux mécanismes se succèdent : un précoce lié à la rétraction du thrombus et un plus tardif lié à l'hyperpression veineuse en cas d'obstruction chronique. La précocité et la qualité du traitement réduisent ce risque, de même que la compression élastique – l'efficacité de ce dernier traitement est l'objet de débats. Avant l'utilisation des anticoagulants, dans une série suédoise de 100 patients, tous présentaient au moins un œdème et, à cinq ans, 45 % présentaient des modifications cutanées et 20 % des ulcères. L'auteur notait une quasi-disparition des troubles trophiques après TVP depuis l'utilisation des anticoagulants [14].

Cœur pulmonaire chronique

Le cœur pulmonaire chronique post-embolique correspond au développement d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chronique (par opposition à l'HTAP de l'EP aiguë) secondaire à l'obstruction artérielle résiduelle. Sa présentation clinique classique est celle d'une dyspnée de repos ou d'effort. Le diagnostic positif est fait par cathétérisme cardiaque droit (pression artérielle pulmonaire moyenne > 25 mmHg). C'est une complication rare mais grave de l'EP pour laquelle il n'existe pas de données chez des patients non traités par anticoagulants. Dans une cohorte monocentrique prospective de 223 patients présentant une EP, sans antécédent de MTEV et sans facteur de risque d'HTAP autre que l'EP et avec un suivi à très long terme (94,3 mois en moyenne), Pengo et al. [53] ont retrouvé une prévalence de l'HTAP à six mois de 1 % et à deux ans de 3,8 % sans augmentation de la prévalence au cours du suivi ultérieur. Des études prospectives ultérieures avec un suivi médian d'au moins deux ans et totalisant plus de 1 500 patients ont rapporté des taux de cœur pulmonaire chronique plus faibles

compris entre 0,4 et 1,3 % [54–57]. Les principaux facteurs de risque de survenue du CPC sont un volume thrombotique initial important et des antécédents d'EP.

Références

- [1] Keaton C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl. 2) : e419S–94S.
- [2] Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al. Guidelines for good clinical practice : prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. *J Mal Vasc* 2010; 35 : 127–36.
- [3] Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(Suppl. 1) : 122–30.
- [4] De Stefano V, Martinelli I. Abdominal thromboses of splanchnic, renal and ovarian veins. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25 : 253–64.
- [5] Martinelli I, De Stefano V. Extra-abdominal venous thromboses at unusual sites. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25 : 265–74.
- [6] Laroche JP, Galanaud J, Labau D, et al. Mondor's disease : what's new since 1939? *Thromb Res* 2012; 130(Suppl. 1) : S56–8.
- [7] Galanaud JP, Bosson JL, Genty C, et al. Superficial vein thrombosis and recurrent venous thromboembolism : a pooled analysis of two observational studies. *J Thromb Haemost* 2012; 10 : 1004–11.
- [8] Leizorovicz A, Becker F, Buchmüller A, et al. Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension : lessons from the CALISTO study. *Blood* 2013; 122 : 1724–9.
- [9] Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013; 11 : 402–11.
- [10] Dickson B. Virchow's triad? *South Med J* 2004; 97 : 915–6.
- [11] Sevestre MA, Quashié C, Genty C, et al. Clinical presentation and mortality in pulmonary embolism : the Optimev study. *J Mal Vasc* 2010; 35 : 242–9.
- [12] Girard P, Sanchez O, Leroyer C, et al. Deep venous thrombosis in patients with acute pulmonary embolism : prevalence, risk factors, and clinical significance. *Chest* 2005; 128 : 1593–600.
- [13] Meissner MH, Moneta G, Burnand K, et al. The hemodynamics and diagnosis of venous disease. *J Vasc Surg* 2007; 46(Suppl. S) : 4S–24S.
- [14] Bauer G. Thrombosis ; early diagnosis and abortive treatment with heparin. *Lancet* 1946; 1 : 447–54.
- [15] Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, et al. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1993; 153 : 2777–80.
- [16] Deykin D. Antithrombotic therapy in historical perspective. *Am J Cardiol* 1990; 65 : 2C–6C.
- [17] Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1 : 1309–12.
- [18] Righini M, Paris S, Le Gal G, et al. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost* 2006; 95 : 56–64.
- [19] Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2 : 515–8.
- [20] Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, et al. The controversy of managing calf vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 55 : 550–61.
- [21] Ferrara F, Meli F, Amato C, et al. Optimal duration of treatment in surgical patients with calf venous thrombosis involving one or more veins. *Angiology* 2006; 57 : 418–23.
- [22] Singh K, Yakoub D, Giangola P, et al. Early follow-up and treatment recommendations for isolated calf deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 55 : 136–40.
- [23] Parisi R, Visonà A, Camporese G, et al. Isolated distal deep vein thrombosis : efficacy and safety of a protocol of treatment. Treatment of Isolated Calf Thrombosis (TICT) Study. *Int Angiol* 2009; 28 : 68–72.

- [24] Gibson NS, Schellong SM, Kheir DY, et al. Safety and sensitivity of two ultrasound strategies in patients with clinically suspected deep venous thrombosis : a prospective management study. *J Thromb Haemost* 2009; 7 : 2035–41.
- [25] Bernardi E, Camporese G, Büller HR, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis : a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300 : 1653–9.
- [26] Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, et al. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969; 2 : 230–2.
- [27] Sachdev U, Teodorescu VJ, Shao M, et al. Incidence and distribution of lower extremity deep vein thrombosis in rehabilitation patients : implications for screening. *Vasc Endovascular Surg* 2006; 40 : 205–11.
- [28] Schellong SM. Distal DVT, : worth diagnosing? Yes. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl. 1) : 51–4.
- [29] Galanaud JP, Kahn SR, Khau Van Kien A, et al. Epidemiology and management of isolated distal deep venous thrombosis. *Rev Med Interne* 2012; 33 : 678–85.
- [30] Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, et al. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003; 37 : 523–7.
- [31] Palareti G, Schellong S. Isolated distal deep vein thrombosis : what we know and what we are doing. *J Thromb Haemost* 2012; 10 : 11–9.
- [32] Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, et al. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis : a randomized, controlled study. *J Vasc Surg* 2010; 52 : 1246–50.
- [33] Schwarz T, Schmidt B, Beyer J, et al. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12 : 597–9.
- [34] Bauer G. Nine years' experience with heparin in acute venous thrombosis. *Angiology* 1950; 1 : 161–9.
- [35] Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis vs. proximal deep vein thrombosis in 11 086 patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7 : 2028–34.
- [36] Galanaud JP, Sevestre-Pietri MA, Bosson JL, et al. Comparative study on risk factors and early outcome of symptomatic distal versus proximal deep vein thrombosis : results from the OPTIMEV study. *Thromb Haemost* 2009; 102 : 493–500.
- [37] Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998; 279 : 458–62.
- [38] Dalen JE. Pulmonary embolism : what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002; 122 : 1440–56.
- [39] Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, et al. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism : results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100 : 269–77.
- [40] van Es J, Douma RA, Kamphuisen PW, et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism : comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost* 2013; 11 : 679–85.
- [41] Holmstrom M, Lindmarker P, Grangvist S, et al. A 6-month venographic follow-up in 164 patients with acute deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78 : 803–7.
- [42] Le Gal G, Carrier M, Kovacs MJ, et al. Residual vein obstruction as a predictor for recurrent thromboembolic events after a first unprovoked episode : data from the REVERSE cohort study. *J Thromb Haemost* 2011; 9 : 1126–32.
- [43] Wartski M, Collignon MA. Incomplete recovery of lung perfusion after 3 months in patients with acute pulmonary embolism treated with antithrombotic agents. THESEE Study Group. Tinzaparin ou Heparin Standard : Evaluation dans l'Embolie Pulmonaire Study. *J Nucl Med* 2000; 41 : 1043–8.
- [44] Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2014; 311 : 717–28.
- [45] Baglin T, Douketis J, Tosetto A, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8 : 2436–42.
- [46] Boutilie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment : analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011; 342 : d3036.
- [47] Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2014; 12 : 436–43.
- [48] Galanaud JP, Bosson JL, Quere I. Risk factors and early outcomes of patients with symptomatic distal vs. proximal deep-vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17 : 387–91.
- [49] Galanaud JP, Holcroft CA, Rodger MA, et al. Predictors of post-thrombotic syndrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency. *J Thromb Haemost* 2013; 11 : 474–80.
- [50] Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149 : 698–707.
- [51] Tick LW, Kramer MH, Rosendaal FR, et al. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6 : 2075–81.
- [52] Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood* 2009; 114 : 4624–31.
- [53] Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350 : 2257–64.
- [54] Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85 : 253–62.
- [55] Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181 : 501–6.
- [56] Poli D, Grifoni E, Antonucci E, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism and of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after a first episode of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2010; 30 : 294–9.
- [57] Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006; 130 : 172–5.

Épidémiologie de la thrombose veineuse et de l'embolie pulmonaire

K. Lacut

PLAN DU CHAPITRE

Incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse.....	23	Facteurs de risque	27
Pronostic de la maladie thrombo-embolique veineuse.....	24	Conclusion.....	30

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) regroupe les thromboses veineuses profondes (TVP), majoritairement localisées aux membres inférieurs, et l'embolie pulmonaire (EP). Isolés ou associés, ces deux événements cliniques peuvent survenir chez des patients pris en charge en milieu chirurgical, ou suivis en milieu médical, mais également toucher des individus apparemment sains. La MTEV est ainsi ubiquitaire ou « transversale » et doit être bien connue de l'ensemble des praticiens, à l'hôpital et en ville. C'est une maladie fréquente. Son incidence est estimée à environ 1,5 pour 1 000 personnes par an et augmente de façon exponentielle avec l'âge. Le pronostic de la MTEV dépend de la présentation clinique initiale et du terrain sous-jacent. Elle doit être considérée comme une maladie grave à court terme, également à plus long terme en raison du risque de récurrence et de séquelles. Enfin, de nombreux facteurs cliniques ou biologiques peuvent contribuer à sa survenue, la combinaison de ces différents facteurs étant fréquente et augmentant généralement le risque de survenue de la maladie.

L'incidence, le pronostic et les facteurs de risque de la MTEV sont développés successivement.

Incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse

À partir d'études menées aux États-Unis et en Europe du Nord, utilisant l'examen des dossiers médicaux des patients hospitalisés ou les systèmes d'assurance maladie, l'incidence annuelle de la MTEV a pu être estimée entre 0,8 et 1,6 ‰ [1-3]. En France, dans la ville de Brest et ses environs, tous les cas de TVP et d'EP ont été inclus de manière prospec-

tive pendant un an, en 1998-1999, permettant d'établir l'incidence de la MTEV à 1,83 ‰ [4]. Dans l'ensemble de ces études, les récurrences représentaient 20 à 30 % des événements thrombo-emboliques veineux, et les TVP étaient environ deux fois plus fréquentes que les EP (incidences annuelles respectivement de 1,24 ‰ et 0,6 ‰ dans l'étude française EPI-GETBO, de 0,48 ‰ et 0,23 ‰ dans l'étude américaine d'Anderson à Worcester).

Si la MTEV est fréquente, son incidence est probablement sous-estimée. En effet, la première manifestation de la MTEV peut être une mort subite témoignant d'une EP fatale. La plupart des grandes séries autopsiques retrouvent un nombre élevé de décès par EP (de 13 à 25 %) et, dans la majorité des cas, le diagnostic n'est pas évoqué du vivant du patient [5].

Exceptionnelle chez l'enfant, la MTEV est fréquente chez le sujet âgé. Son incidence augmente de manière exponentielle après 60 ans. Dans l'étude française, l'incidence annuelle de la MTEV atteint 1 ‰ après 75 ans (tableau 4.1) [4]. Dans l'étude américaine d'Anderson et al. [1], après 70 ans, l'incidence de la TVP est dix fois supérieure à celle des 30-49 ans. Par ailleurs, la présentation de la MTEV change avec l'âge : l'EP représente une proportion croissante des événements thrombo-emboliques veineux, passant de 22 % pour le groupe d'âge de 20-39 ans à 40 % pour les plus de 75 ans dans l'étude EPI-GETBO [4].

L'incidence d'un premier événement thrombo-embolique veineux a été évaluée séparément pour les hommes et les femmes dans de nombreuses grandes études de cohorte. En raison de résultats contradictoires [1-4, 6], l'incidence d'un premier événement thrombo-embolique veineux est considérée comme à peu près égale entre les deux sexes

Tableau 4.1 Incidence de la maladie thrombo-embolique veineuse en nombre de cas pour 1 000 et par an, par sexe et classe d'âge (d'après [4]).

Âge	Femmes		Hommes	
	TVP	EP	TVP	EP
0–19	0,02	0	0,02	0
20–39	0,42	0,15	0,33	0,07
40–59	0,76	0,29	0,03	0,48
60–74	3,19	1,34	3,88	1,44
≥ 75	7,03	5,00	6,60	4,21
Total	1,32	0,71	1,05	0,47

EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde.

[7, 8]. Pourtant, environ 50 % des femmes entre 18 et 50 ans sont exposées à un facteur de risque hormonal transitoire (contraception orale, grossesse ou post-partum, traitement hormonal substitutif de la ménopause) au moment de leur premier événement. Parce qu'il n'y a pas de facteur de risque transitoire spécifique similaire chez les hommes, Roach et al. [9] ont émis l'hypothèse que l'exposition des femmes à un facteur de risque hormonal transitoire pouvait masquer un risque intrinsèquement plus élevé de MTEV chez les hommes. Dans l'étude MEGA, le risque de première MTEV est en effet deux fois plus élevé chez les hommes comparé aux femmes non exposées à un facteur de risque hormonal transitoire (OR : 2,1 ; IC95 % : 1,9–2,4). Ces résultats persistent dans toutes les catégories d'âge. Ils sont cohérents avec le risque plus élevé de récurrence observé chez les hommes par rapport aux femmes [10–14]. Le mécanisme physiopathologique sous-jacent expliquant cette différence reste à élucider.

Les différents groupes raciaux ou ethniques n'ont probablement pas le même risque de MTEV. En Californie, en 1996, l'incidence annuelle de tous les événements thrombo-emboliques veineux était significativement plus élevée chez les Afro-Américains (1,41 ‰) par rapport aux Caucasiens (1,03 ‰), significativement plus faible chez les personnes d'origine hispanique (0,61 ‰) et nettement inférieure parmi les Asiatiques et les habitants des îles du Pacifique (0,29 ‰) [15]. Cette plus faible incidence chez les Asiatiques et les hispaniques pourrait s'expliquer par une faible prévalence des facteurs génétiques prédisposant à la MTEV, comme celle du facteur V Leiden estimée à 0,5 % chez les Asiatiques contre 5 % chez les Caucasiens.

Pronostic de la maladie thrombo-embolique veineuse

La MTEV est une maladie grave à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité importantes. En 2004, 370 000 décès sur un ensemble de six pays européens ont été attribués à la MTEV, faisant de cette pathologie est un problème majeur de santé publique [16]. Cette maladie serait la troisième cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires et le cancer.

Le pronostic de la MTEV peut s'envisager selon différentes phases :

- le pronostic immédiat et à court terme, en rapport avec la gravité initiale de l'EP ;
- le pronostic à moyen et long termes incluant le risque de récurrence, la mortalité tardive et l'apparition de séquelles spécifiques.

Pronostic immédiat et à court terme

Le pronostic immédiat de la MTEV est lié à la présence d'une EP. Sans EP, le pronostic vital n'est pas engagé. L'EP peut se révéler brutalement par une mort subite. Les études autopsiques montrent que 70 % des décès par EP se manifestent sous la forme de morts subites inexpliquées, sans que le diagnostic ne soit porté du vivant du patient [17]. Sur 1 000 autopsies réalisées chez des patients médicaux adultes décédés, l'incidence globale de l'EP était de 15,9 %, et l'EP était considérée comme ayant contribué directement à la mort des patients dans près de 80 % des cas [18].

Si l'EP n'est pas d'emblée fatale, elle peut l'être à très court terme. Sa gravité doit être évaluée à partir du risque individuel de décès à court terme, fondé sur la présence de marqueurs pronostiques, plutôt que sur l'importance de l'obstruction vasculaire pulmonaire.

L'état hémodynamique de l'EP est un critère pronostique majeur [19, 20]. La mortalité directe liée à l'EP chez les patients hémodynamiquement stables est de 2 à 8 % dans les premières semaines, alors que chez les patients hémodynamiquement instables, la mortalité atteint jusqu'à 30 % ou plus. Les autres marqueurs cliniques de mortalité identifiés dans les études sont : l'âge, l'existence d'une pathologie néoplasique, les maladies respiratoires chroniques, l'insuffisance cardiaque, l'immobilité et l'altération des signes vitaux – fréquence respiratoire, température, confusion et saturation en oxygène [19]. Développé dans une vaste population aux États-Unis, le score PESI (*pulmonary embolism severity index*) permet une stratification du pronostic vital de l'EP à 30 jours à partir de 11 variables cliniques (tableau 4.2) [21]. Une faible mortalité (de l'ordre de 2 %) était observée dans les classes I-II selon le score (environ 40 % du collectif), tandis qu'elle augmentait sensiblement dans les classes III (6,5 %), IV (10,4 %) et V (24,5 %).

À côté des signes cliniques qui prévalent pour estimer la gravité de l'EP, la dysfonction ventriculaire droite, évaluée par échocardiographie, scanner ou à l'aide de biomarqueurs (BNP ou *brain natriuretic peptide*, troponine), est également associée à un risque élevé de mortalité chez les patients souffrant d'EP aiguë dans plusieurs études. Les EP associées à une dysfonction ventriculaire droite à la phase aiguë, sans signe clinique de choc, représentent environ 30 % des EP, et sont considérées comme ayant un risque intermédiaire de mortalité. Le score pronostique PREP (voir tableau 4.2), qui inclut des données cliniques mais aussi des données échocardiographiques et le taux de BNP, permet d'identifier trois catégories de patients avec survenue d'événements défavorables à 30 jours (composite de décès, de récurrence d'un état de choc et de récurrence thrombo-embolique) [22]. Chez les patients sans état de choc initial, le taux d'événements défavorables était de 1,8 % dans la classe I (représentant 60 % des patients avec EP non massive), de 11,7 % dans la classe II et de 22,2 % dans la classe III.

Tableau 4.2 Scores pronostiques de l'embolie pulmonaire.

Score PESI	Points	Score PREP	Points
Âge par année	Âge en années	Altération de l'état de conscience	
Sexe masculin	+ 10	Non	0
Cancer (antécédents ou cancer évolutif)	+ 30	Oui	10
Insuffisance cardiaque	+ 10	Choc cardiogénique	
Insuffisance respiratoire chronique	+ 10	Non	0
Fréquence cardiaque $\geq 110/\text{min}$	+ 20	Oui	6
Pression artérielle systolique $< 100 \text{ mmHg}$	+ 30	Cancer	
Fréquence respiratoire $\geq 30 /\text{min}$	+ 20	Non	0
Température $< 36^\circ \text{C}$	+ 20	Oui	6
Altération de l'état de conscience	+ 60	BNP (ng/mL)	
		< 100	0
		100–249	1
		250–499	2
		500–999	4
		≥ 1000	8
Saturation artérielle en oxygène $< 90\%$	+ 20	Rapport VD/VG	
		0,2–0,49	0
		0,50–0,74	3
		0,75–1	5
		1–1,25	8
		$> 1,25$	11
Signification clinique			
Mortalité à 30 jours		Évolution défavorable à 30 jours	
Classe I	≤ 65	Classe I	< 6
Classe II	66–85	Classe II	6–17
Classe III	86–105	Classe III	> 18
Classe IV	106–125		
Classe V	> 125		

BNP : brain natriuretic peptide; VD/VG : ventricule droit/ventricule gauche.

Pronostic à moyen et long termes

À moyen terme, le pronostic de la MTEV dépend essentiellement de l'événement thrombotique initial, TVP ou EP, et du contexte (tableau 4.3).

L'EP est associée à un plus mauvais pronostic que la TVP. Dans l'étude de Worcester, 11,6 % des patients sont décédés lors de l'hospitalisation initiale pour MTEV, 5 % de ceux

présentant une TVP contre 23 % de ceux présentant une EP [1]. Dans le registre ICOPER qui n'a inclus que des EP, le taux de mortalité était de 17,4 % à trois mois, et 45 % des décès étaient attribuables à EP [19]. Dans le registre RIETE, sur 15 520 patients, dont 9 008 avec TVP isolée, les taux cumulés de mortalité globale et d'EP fatale étaient respectivement de 8,65 et 1,68 % [23]. Sur l'analyse multivariée, les patients ayant eu une EP symptomatique non massive initialement présentaient un risque 5,42 fois plus élevé d'EP fatale par rapport aux patients ayant une TVP isolée. Les mêmes résultats étaient observés dans une analyse de 26 études regroupant un total de 5 523 patients : taux d'EP de 0,4 % (IC95 % : 0,2–0,6) chez les patients avec TVP seule contre 1,5 % (IC95 % : 0,9–2,2) chez les patients présentant une EP [24]. De plus, chez des patients traités par anticoagulant dans le cadre d'un essai randomisé, à trois mois, une EP fatale est survenue chez 2,2 % des patients traités initialement pour une EP et chez aucun des patients traités pour une TVP [25]. Si le risque de récurrence après un premier événement thrombo-embolique est probablement aussi fréquent après une TVP qu'après une EP, la forme de la récurrence est fortement liée à la présentation initiale. Chez les patients ayant eu initialement une EP, la récurrence sera une EP dans 60 à 75 % des cas ; chez les patients ayant présenté une TVP, la récurrence sera une TVP dans 80 % des cas [24, 26].

Les TVP distales isolées (sans TVP proximale et sans EP) représentent environ la moitié de tous les cas de TVP des membres inférieurs. Néanmoins, leur signification clinique et leur prise en charge sont controversées, en particulier parce que les données de suivi sur le risque et les facteurs prédictifs de récurrence de MTEV sont rares. Récemment, le devenir de 490 patients avec une TVP distale isolée a été comparé à celui de 289 patients avec une TVP proximale. Les patients ayant une TVP distale isolée étaient moins à risque de récurrence de MTEV globale à un an (2,7 %, IC95 % : 1,9–3,8, *versus* 5,2 %, IC95 % : 3,6–7,6), mais présentaient le même risque de récurrence d'EP (0,9 %, IC95 % : 0,5–1,6, *versus* 1,0 %, IC95 % : 0,5–2,3). L'âge supérieur à 50 ans, le caractère non provoqué de la TVP distale et l'atteinte de plusieurs veines constituaient les principaux facteurs de risque de récurrence dans cette étude [27].

Le contexte et le terrain sous-jacent contribuent au pronostic de la MTEV à moyen terme. Chez les patients présentant une MTEV idiopathique, la mortalité à un mois était de 5,2 %, contre 7,3 % chez ceux ayant une MTEV secondaire, et 25,4 % chez des patients ayant un cancer [28]. Il a également été retrouvé que la mortalité était plus élevée (32 %) chez les patients présentant une EP au cours d'une hospitalisation pour une autre raison (*in-patients*) que chez ceux hospitalisés pour l'événement thrombo-embolique [1].

La circonstance au moment du premier événement thrombo-embolique est le facteur le plus important pour le risque de récurrence de MTEV [29, 30]. Si la MTEV initiale est associée à un facteur de risque majeur et non réversible, comme un cancer, le risque de récurrence à l'arrêt du traitement anticoagulant est très élevé, supérieur à 15 % durant la première année. À l'inverse, si la MTEV initiale est provoquée par un facteur de risque réversible majeur, comme une chirurgie récente, le risque de récurrence est faible, inférieur à 3 % dans la première année [29, 31]. Entre les deux,

Tableau 4.3 Pronostic à moyen et long termes de la maladie thrombo-embolique veineuse.

Complication	Incidence	Facteurs prédictifs
Récidive de MTEV	30 % à cinq ans	Événement non provoqué, EP, sexe masculin, cancer évolutif, D-dimères élevés à l'arrêt du traitement anticoagulant
Cancer	5 % à un an	Événement non provoqué, récidivant sous anticoagulant, TVP bilatérale ou aux membres supérieurs
HTPPE	0,5 à 3 % à deux ans	EP non provoquée, EP récidivante, atteinte proximale
SPT (sévère)	10 à 25 % à deux ans	Obésité, TVP proximale, thrombose résiduelle, varices
Événements athérothrombotiques	1 à 3 % par an	EP, EP non provoquée, probablement facteurs de risque classiques d'athérothrombose (obésité, dyslipidémies)
Mortalité	25 à 30 % dans les cinq ans (50 % des décès en rapport avec un cancer)	Âge, cancer évolutif, EP non provoquée, EP récidivante, insuffisance cardiorespiratoire sévère

EP : embolie pulmonaire ; HTPPE : hypertension pulmonaire post-embolique ; MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde ; SPT : syndrome post-thrombotique.

lorsque la MTEV initiale est associée à un facteur de risque mineur comme une affection médicale aiguë, le risque de récurrence est d'environ 5 % dans la première année [29, 31]. Lorsqu'aucune circonstance favorisante n'est associée à la survenue de la MTEV (MTEV idiopathique ou non provoquée), le risque cumulé de récurrence est d'environ 10 % à un an, de 30 % à cinq ans et de 50 % à dix ans [32–34].

La mortalité à long terme de la MTEV a été évaluée dans plusieurs études et comparée à la mortalité de la population générale, mais les résultats sont inconstants. Si certaines ne montrent pas de différence de mortalité par rapport à la population générale [6, 35], d'autres ont souligné que la mortalité après MTEV était environ 1,4 fois plus élevée que celle de la population générale à dix ans [36, 37]. Récemment, une étude menée à partir du registre de la population danoise a étudié la mortalité jusqu'à 30 ans de la MTEV, en fonction de la présentation initiale et des circonstances associées [38]. Au total 128 223 patients avec un premier épisode de MTEV (74 157 TVP et 54 066 EP) ont été identifiés et comparés à 640 760 personnes issues de la population générale, appariées sur l'âge et le sexe. À un mois, la mortalité était de 3 % pour la TVP, de 31 % pour l'EP, comparé à seulement 0,4 % pour la population générale. Chez les patients cancéreux, la mortalité était de 23 %, et chez les patients chirurgicaux de 19 %. Le risque de mortalité restait élevé chez les patients ayant survécu après le premier mois. À un an, la mortalité était de 13 % pour les TVP, 20 % pour l'EP et 4 % dans la population générale. Au-delà d'un an, le risque de mortalité restait toujours plus élevé chez les patients avec MTEV par rapport à la population générale, multiplié par 1,3 et 1,4 respectivement chez les patients avec TVP et EP entre un et dix ans, et par 1,3 et 1,2 entre onze et trente ans. Les décès par EP, maladies cardiovasculaires et respiratoires et cancer étaient plus fréquents que dans la population générale. Cette étude montre également que si la mortalité à un mois liée à la TVP n'a pas évolué sur la période des trente ans de l'étude, celle liée à l'EP a largement diminué au cours de la dernière décennie.

La survenue d'une MTEV doit faire craindre l'existence d'un cancer occulte, la MTEV pouvant être la première manifestation clinique de la néoplasie. Le risque de découvrir un cancer après une MTEV est d'environ 5 % ; il est maximal dans les six à douze premiers mois suivant l'événement thrombotique et d'autant plus important que la MTEV est idiopathique, récidivante, qu'il existe une TVP bilatérale ou aux membres supérieurs [39, 40]. Pour autant, le bénéfice d'une recherche exhaustive du cancer n'est pas démontré en termes de morbi-mortalité et rapport coût/efficacité [41].

Depuis quelques années, une association entre MTEV et athéromatose est fortement suggérée. Plusieurs études ont montré, avec une relative constance, que les patients qui ont présenté une MTEV sont plus à risque qu'une population témoin sans antécédent vasculaire de développer ultérieurement une pathologie athéromatose, infarctus ou accident vasculaire cérébral [42, 43]. Globalement, ce risque est multiplié par deux ; il est plus important chez les patients âgés de plus de 70 ans, chez ceux ayant présenté une EP par rapport à une TVP, et chez ceux avec MTEV non provoquée. La survenue de l'événement thrombotique veineux doit être l'occasion de faire le point sur l'existence de facteurs de risque cardiovasculaires dont on sait que le contrôle permet d'améliorer la morbi-mortalité cardiovasculaire. Il convient d'encourager l'arrêt du tabac, de favoriser l'activité physique et la perte de poids, de traiter un diabète, une hypertension artérielle ou une dyslipidémie.

Le pronostic à long terme de la MTEV est marqué également par la survenue de séquelles spécifiques. Le syndrome post-thrombotique (SPT) est la complication chronique la plus fréquente d'une TVP aux membres inférieurs avec une prévalence estimée de 30 à 50 % [44]. Le plus souvent, les patients deviennent symptomatiques dans les deux ans après l'épisode aigu de TVP. Le SPT altère considérablement la qualité de vie des patients et peut se compliquer à long terme d'ulcères veineux, dont la prise en charge thérapeutique est longue et coûteuse. L'obésité, la présence d'une thrombose résiduelle, la localisation proximale de la TVP,

la récurrence thrombotique ipsilatérale, la préexistence d'une maladie variqueuse et un mauvais contrôle de l'anticoagulation sont les facteurs de risque reconnus associés au développement d'un SPT [45, 46].

L'hypertension pulmonaire post-embolique (HTPPE) est une maladie rare liée à la persistance et à l'organisation fibreuse de caillots au sein du lit vasculaire pulmonaire après une ou plusieurs embolies pulmonaires aiguës. La conséquence de l'obstruction artérielle pulmonaire est une augmentation des résistances pulmonaires aboutissant à une insuffisance cardiaque droite. L'incidence et la prévalence de cette complication sont mal connues. Les données issues de cohortes historiques retrouvent un risque d'évolution vers l'HTPPE de 0,1 à 5,1 % après une EP aiguë [47–49]. Dans l'étude récente de Guérin et al. [50], sur 146 patients avec EP et suivis annuellement de façon standardisée, une HTPPE confirmée par cathétérisme a été retrouvée chez sept d'entre eux (4,8 % ; IC95 % : 2,3–9,6). Les patients avec HTPPE étaient plus âgés, avaient plus souvent des antécédents de MTEV, ainsi qu'une EP initialement plus proximale par rapport aux patients n'ayant pas développé d'HTPPE dans le suivi. L'HTPPE est une complication grave avec une survie de 10 % à cinq ans si la pression artérielle pulmonaire moyenne est supérieure à 50 mmHg [51, 52].

Facteurs de risque

Les facteurs pouvant contribuer à la survenue d'une MTEV sont multiples. Il est classique de distinguer les facteurs de risque cliniques des facteurs de risque biolo-

giques (tableau 4.4). Ces différents facteurs sont également classés selon le niveau de risque de MTEV qu'ils confèrent, le caractère transitoire ou permanent, selon qu'ils sont liés au patient ou au contraire environnementaux, acquis ou héréditaires. Très souvent, plusieurs facteurs de risque coexistent et interagissent pour majorer le risque thrombo-embolique.

La prise en compte de ces différents facteurs est importante pour la pratique clinique. D'une part, parce qu'il est possible, dans certaines circonstances, de réduire l'incidence de la MTEV en proposant une thromboprophylaxie adaptée. D'autre part parce que, lors d'un événement thrombo-embolique, la recherche systématique d'un de ces facteurs permet de distinguer les événements « provoqués », en lien probable avec le facteur identifié, des événements « non provoqués » pour lesquels aucun facteur de risque n'a pu être mis en évidence (hors facteur biologique, souvent inconnu au moment du diagnostic). Cette distinction est majeure pour la prise en charge thérapeutique, en particulier la durée du traitement anticoagulant, car il s'agit du plus puissant élément discriminant connu pour la récurrence ultérieure de MTEV.

Principaux facteurs liés au patient

Âge

Comme en témoignent les données épidémiologiques, l'âge est un facteur de risque important de la MTEV. Dans l'étude EPI-GETBO, 75 % des cas de MTEV avaient plus de 60 ans, et 40 % plus de 75 ans [4].

Tableau 4.4 Principaux facteurs de risque de la maladie thromboembolique veineuse.

Facteurs de risque « cliniques »	Facteurs de risque biologiques
Âge Antécédent personnel de MTEV Antécédent familial de MTEV Obésité Cancer – Syndromes myéloprolifératifs – Chimiothérapies – Cathéters veineux centraux Chirurgie – Fracture de hanche ou de jambe – Chirurgie de la hanche ou du genou – Chirurgie générale majeure – Chirurgie carcinologique – Chirurgie bariatrique Traumatismes – Polytraumatismes – Traumatismes médullaires Affections médicales aiguës – Insuffisance cardiaque – Infarctus – Insuffisance respiratoire – Accident vasculaire cérébral – Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin – Syndrome néphrotique Grossesse et post-partum Contraception œstroprogestative Traitement hormonal substitutif de la ménopause Voyages	Déficit en antithrombine Déficit en protéine C Déficit en protéine S Mutation Leiden du facteur V Mutation du gène de la prothrombine (20210A) Syndrome des anticorps antiphospholipides Dysfibrinogénémies Augmentation du facteur VIII Hyperhomocystéinémie

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse.

Obésité

Elle est associée à un risque modéré de MTEV puisqu'elle multiplie par deux à trois le risque de MTEV [53, 54]. Néanmoins, compte tenu de la proportion toujours croissante de patients obèses dans les pays industrialisés, c'est un facteur qu'il ne faut pas négliger puisqu'il sera souvent associé à d'autres facteurs de risque.

Antécédents personnels de MTEV

Le risque de MTEV est nettement plus important chez les patients ayant déjà présenté un événement thromboembolique, justifiant le fait que la MTEV puisse être considérée comme une maladie chronique. Un antécédent personnel de MTEV constitue un argument décisif pour l'indication d'une thromboprophylaxie dans toutes les situations à risque, et c'est également un élément majeur à prendre en compte pour la durée du traitement anticoagulant.

Antécédents familiaux de MTEV

L'existence d'antécédents familiaux au premier degré multiplie par 2,5 environ le risque de MTEV [55]. La notion de thrombophilie familiale a été associée aux déficits en antithrombine, protéine C ou S, et aux mutations génétiques du facteur V ou de la prothrombine. Pourtant, la valeur prédictive de l'histoire familiale pour mettre en évidence l'une de ces anomalies chez les membres de la famille est faible, et l'histoire familiale doit être considérée comme un facteur de risque de MTEV indépendamment de la présence d'anomalies biologiques constitutionnelles. Le risque familial est d'autant plus important que l'événement thrombotique survient à un jeune âge et en l'absence de circonstances favorisant.

Principaux facteurs de risque acquis

Chirurgie

La chirurgie, et par extension les traumatismes, sont des circonstances transitoires clairement identifiées comme à haut risque de MTEV. Le risque lié à la chirurgie dépend toutefois du type d'intervention et de facteurs concomitants liés au patient. La chirurgie ortho-traumatologique du rachis, du bassin et des membres inférieurs, la chirurgie néoplasique digestive, urologique et gynécologique et la chirurgie bariatrique sont les plus à risque. Malgré la thromboprophylaxie bien plus systématique en milieu chirurgical qu'en milieu médical, la chirurgie reste responsable d'environ 15 % des cas de MTEV en France [56].

Hospitalisation en milieu médical pour affection médicale aiguë

Elle constitue une circonstance transitoire à risque modéré de MTEV. Pourtant, les séries autopsiques réalisées nous ont appris que la prévalence de l'EP fatale chez des patients hospitalisés est plus importante en milieu médical (4 à 11 %) qu'en milieu chirurgical (0,5 à 4 %) [57]. Les affections médicales aiguës identifiées comme facteurs de risque potentiels de MTEV sont nombreuses : l'infarctus, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire, le syndrome néphrotique, les colites inflam-

matoires, les infections, etc. Elles s'associent le plus souvent à une immobilisation, au moins relative, et aux comorbidités préexistantes. Près de 80 % des patients hospitalisés en milieu médical ont au moins un facteur de risque, 50 % au moins deux, et 20 % trois ou plus [58]. L'incidence de MTEV secondaire à une hospitalisation en milieu médical est estimée à 15 % sans prophylaxie, d'après les données de l'essai MEDENOX : 10 % de TVP asymptomatiques, 4 % de TVP symptomatiques, 1 % d'EP [59]. Malgré cela, la thromboprophylaxie en milieu médical reste beaucoup moins utilisée qu'en milieu chirurgical. La question d'une thromboprophylaxie pour les patients pris en charge à domicile pour une affection médicale aiguë se pose également, l'incidence de la MTEV symptomatique dans cette population ayant été estimée à 1,2 %, équivalente à celle observée dans les essais de prévention [60].

Cancer

Il multiplie par huit environ le risque de MTEV [61]. C'est la troisième cause de MTEV après la chirurgie et les hospitalisations en milieu médical [56]. Le risque de MTEV est plus élevé pour certains types de cancer (cancer du pancréas, tumeurs cérébrales, cancer de l'ovaire, syndromes myéloprolifératifs) et en présence de métastases. Les mécanismes évoqués à l'origine des thromboses dans le cadre du cancer sont multiples, liés au cancer lui-même (production de facteurs biologiques thrombogènes, compression veineuse) ou liés aux traitements (cathéters veineux centraux, chimiothérapies, hormonothérapies). L'intérêt d'une thromboprophylaxie en prévention primaire de la MTEV chez les patients ayant un cancer reste néanmoins débattu [62]. Des études sont en cours pour mieux identifier les patients cancéreux les plus à risque de MTEV et qui pourraient bénéficier d'une telle prévention. Jusqu'ici, seuls les patients présentant un myélome et recevant un traitement par thalidomide, ou lénalidomide associé à la dexaméthasone ou à une chimiothérapie, justifient d'une prévention primaire systématique [63].

Exposition aux facteurs hormonaux chez les femmes

Durant sa vie, une femme risque d'être exposée à plusieurs facteurs reconnus comme fortement associés au risque de MTEV : contraception œstroprogestative (COP), grossesse, traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS).

De nombreuses études d'observation ont montré que la COP multipliait par quatre environ le risque de MTEV [64]. Toutes les pilules œstroprogestatives ne confèrent pas le même risque thrombotique : le risque de MTEV chez les femmes utilisant une COP de troisième génération (contenant du désogestrel ou du gestodène) ou de quatrième génération (contenant de la drospirénone) est deux fois plus élevé que sous COP de deuxième génération (contenant du lévonorgestrel). Les patchs contraceptifs œstroprogestatifs et les anneaux vaginaux sont également associés à un excès de risque thrombotique, tandis que le risque de MTEV ne semble pas augmenté avec l'utilisation de pilules contenant des progestatifs seuls ni avec les dispositifs intra-utérins nus ou imprégnés de progestérone à libération prolongée [64]. Toutefois, le risque absolu de MTEV lié à la COP reste faible : l'incidence de la MTEV est estimée à environ cinq à

dix cas pour 10 000 femmes par an. Plusieurs conséquences pratiques sont à retenir :

1. chez les femmes qui souhaitent débiter une contraception, et s'il n'y pas d'autre risque de thrombose par ailleurs, une contraception par COP de deuxième génération est à privilégier puisqu'elle représente l'alternative la plus sûre vis-à-vis du risque de MTEV ;
2. pour les femmes qui ont une contre-indication formelle aux COP, en particulier parce qu'elles ont déjà thrombosé ou parce qu'elles ont un risque de base accru de MTEV (importants antécédents familiaux, thrombophilie biologique, etc.), les progestatifs seuls ainsi que les dispositifs intra-utérins imprégnés de progestérone peuvent être utilisés puisqu'ils n'exposent pas à un excès de risque de MTEV ;
3. les femmes ayant présenté un accident thrombo-embolique sous COP sont à haut risque de récurrence de MTEV au cours d'une grossesse ultérieure. Elles doivent mener leur grossesse sous traitement anticoagulant préventif.

Le risque relatif de MTEV est environ cinq fois plus élevé chez les femmes enceintes que chez les femmes non enceintes du même âge, mais le risque absolu reste faible, autour de un pour 1 000 grossesses [65, 66]. La présence de facteurs de risque additionnels majore le risque (tableau 4.5). Durant le post-partum, il est encore plus élevé, multiplié par vingt environ par rapport aux femmes de même âge non enceintes, alors que la période à risque est beaucoup plus courte, six semaines *versus* neuf mois. L'EP au cours de la grossesse et du post-partum reste aujourd'hui

encore une cause majeure de mortalité maternelle directe (10 % des morts maternelles recensées), avec une incidence estimée à 0,95 pour 100 000 naissances vivantes [67]. Les modifications biologiques de la coagulation au cours de la grossesse (augmentation du fibrinogène, du facteur VIII, du facteur von Willebrand, diminution de la protéine S et de la fibrinolyse) et les modifications anatomiques (compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide) prédisposent au risque de MTEV. Les dernières expliquent également la localisation préférentielle à gauche des TVP, et la fréquence des TVP pelviennes. Chez une femme ayant présenté une MTEV durant la grossesse ou le post-partum, toute forme de COP et, plus tard, toute forme de THS seront formellement contre-indiquées. Une nouvelle grossesse devra être menée sous traitement préventif dès son début.

Le THS multiplie par deux à trois le risque de MTEV [68]. Le risque est surtout important dans la première année d'utilisation. La voie transdermique d'administration de l'œstrogène entraînerait un risque moindre [69].

Voyages

Dans une méta-analyse de 14 études incluant 4055 cas de MTEV, les voyages multipliaient par 2,8 le risque de MTEV, avec un risque relatif de 18 % pour chaque augmentation de 2 heures de la durée du trajet [70].

Principaux facteurs biologiques

La survenue d'une MTEV peut être favorisée par des anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase, appelées « thrombophilies biologiques ». Si la découverte de ces anomalies a permis une avancée majeure dans la compréhension de la MTEV, la portée clinique reste souvent limitée et il faut savoir rester prudent quant à l'imputabilité de ces anomalies dans la survenue de la MTEV.

Déficits en antithrombine, protéine C et protéine S

Ces déficits constitutionnels en inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont rares dans la population générale (<0,5 %) et ne concernent que 5 % des patients avec MTEV. Leur diagnostic repose sur le dosage pondéral et la mesure de leur activité car de multiples mutations génétiques peuvent en être responsables. Le déficit en antithrombine est celui qui confère le plus grand risque de récurrence à l'arrêt du traitement anticoagulant et justifie un traitement anticoagulant au long cours.

Mutation Leiden du gène du facteur V et mutation du gène de la prothrombine

Ces anomalies génétiques, à l'inverse des déficits en inhibiteurs de la coagulation, sont assez fréquentes dans la population générale (5 %), mais ne confèrent qu'un risque modéré de premier événement de MTEV (multiplié par quatre environ), et il n'est pas établi qu'elles soient associées à un risque de récurrence de MTEV.

Syndrome des anticorps antiphospholipides

Cette anomalie acquise de l'hémostase répond à des critères cliniques et biologiques bien définis [71]. En raison d'un

Tableau 4.5 Facteurs de risque de maladie thrombo-embolique veineuse au cours de la grossesse et du post-partum.

Variables	OR ajusté (IC95 %)
Antécédent de MTEV	24,8 (17,1–36)
Immobilisation	7,7 (3,2–19)
IMC >30	5,3 (2,1–13,5)
Tabagisme	2,7 (1,5–4,9)
Prise de poids >21 kg (<i>versus</i> 7 à 21 kg)	1,6 (1,1–2,6)
Parité >1	1,5 (1,1–1,9)
Âge >35 ans	1,3 (1,0–1,7)
Pré-éclampsie	3,1 (1,8–5,3)
Procréation médicalement assistée	4,3 (2,0–9,4)
Grossesse gémellaire	2,6 (1,1–6,2)
Hémorragie durant la grossesse	2,3 (1,8–2,8)
Hémorragie du post-partum	4,1 (2,3–7,3)
Césarienne	3,6 (3,0–4,3)
Affection médicale (lupus systémique, maladie cardiaque, anémie, infection ou varices)	2,0 à 8,7
Transfusion sanguine	7,6 (6,2–9,4)

IMC : indice de masse corporelle ; MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse.

risque élevé de récurrence à l'arrêt du traitement anticoagulant et d'une mortalité accrue, le traitement anticoagulant au long cours est justifié.

Conclusion

La MTEV est un problème majeur de santé publique. Il est nécessaire de bien connaître les facteurs impliqués dans sa survenue et son pronostic afin de mieux la diagnostiquer, la traiter et la prévenir. Malgré la généralisation des mesures de prévention, l'incidence de la maladie reste importante, et l'on risque de voir encore augmenter sa prévalence compte tenu du vieillissement de la population. Bien qu'il soit classique de considérer la TVP et l'EP comme deux manifestations de la même maladie, le pronostic de chacun de ces événements est différent et des efforts semblent encore nécessaires pour mieux adapter la prise en charge. Enfin, le risque de récurrence et de complications à long terme doit faire appréhender cette maladie comme une maladie chronique.

Références

- [1] Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : the Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 933–8.
- [2] Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 585–93.
- [3] Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992 ; 232 : 155–60.
- [4] Oger E. Incidence of venous thromboembolism : a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000 ; 83 : 657–60.
- [5] Taubman IB, Silverstone PA. Autopsy proven pulmonary embolism among the institutionalised elderly. *J Am Geriatr Soc* 1986 ; 34 : 752–6.
- [6] Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, et al. Incidence and mortality of venous thrombosis : a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 692–9.
- [7] White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003 ; 107(Suppl. 1) : 14–8.
- [8] Tormene D, Ferri V, Carraro S, et al. Gender and the risk of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2011 ; 37 : 193–8.
- [9] Roach RE, Lijfering WM, Rosendaal FR, et al. Sex difference in risk of second but not of first venous thrombosis : paradox explained. *Circulation* 2014 ; 129 : 51–6.
- [10] Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women : patient level meta-analysis. *BMJ* 2011 ; 342 : d813.
- [11] McRae S, Tran H, Schulman S, et al. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism : a meta-analysis. *Lancet* 2006 ; 368 : 371–8.
- [12] Christiansen SC, Lijfering WM, Helmerhorst FM, et al. Sex difference in risk of recurrent venous thrombosis and the risk profile for a second event. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 2159–68.
- [13] Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 2558–63.
- [14] Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008 ; 179 : 417–26.
- [15] White RH, Zhou H, Murin S, et al. Effect of ethnicity and gender on the incidence of venous thromboembolism in a diverse population in California in 1996. *Thromb Haemost* 2005 ; 93 : 298–305.
- [16] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007 ; 98 : 756–64.
- [17] Pulido T, Aranda A, Zevallos MA, et al. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart disease : an autopsy study. *Chest* 2006 ; 129 : 1282–7.
- [18] Kakkar N, Vasishta RK. Pulmonary embolism in medical patients : an autopsy-based study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008 ; 14 : 159–67.
- [19] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism : clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999 ; 353 : 1386–9.
- [20] Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism : results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 1165–71.
- [21] Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 1041–6.
- [22] Sanchez O, Trinquart L, Caille V, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism : the PREP Study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 181 : 168–73.
- [23] Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism : findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008 ; 117 : 1711–6.
- [24] Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998 ; 279 : 458–62.
- [25] Douketis JD, Foster GA, Crowther MA, et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 3431–6.
- [26] Baglin T, Douketis J, Tosetto A, et al. Does the clinical presentation and extent of venous thrombosis predict likelihood and type of recurrence ? A patient-level meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 2436–42.
- [27] Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, et al. OPTIMEV-SFMV investigators incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2014 ; 12 : 436–43.
- [28] Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002 ; 88 : 407–14.
- [29] Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007 ; 92 : 199–205.
- [30] Eichinger S, Kyrle PA. Duration of anticoagulation after initial idiopathic venous thrombosis – the swinging pendulum : risk assessment to predict recurrence. *J Thromb Haemost* 2009 ; 7(Suppl. 1) : 291–5.
- [31] Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors : prospective cohort study. *Lancet* 2003 ; 362 : 523–6.
- [32] Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 761–8.
- [33] Eichinger S, Weltermann A, Minar E, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004 ; 164 : 92–6.
- [34] Jiménez D, Díaz G, Marín E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with unprovoked symptomatic deep vein thrombosis and asymptomatic pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006 ; 95 : 562–6.

- [35] Reitter SE, Waldhoer T, Mayerhofer M, et al. Long-term survival of patients with a history of venous thromboembolism. *Ann Hematol* 2011; 90 : 585–94.
- [36] Klok FA, Zondag W, van Kralingen KW, et al. Patient outcomes after acute pulmonary embolism. A pooled survival analysis of different adverse events. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181 : 501–6.
- [37] Schulman S, Lindmarker P, Holmström M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 734–42.
- [38] Søgaard KK, Schmidt M, Pedersen L, et al. 30-Year mortality following venous thromboembolism : a population-based cohort study. *Circulation* (published, online June 26, 2014).
- [39] Buller HR, van Doormaal FF, van Sluis GL, et al. Cancer and thrombosis : from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl. 1) : 246–54.
- [40] Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review : the Trousseau syndrome revisited : should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism ? *Ann Intern Med* 2008; 149 : 323–33.
- [41] Piccioli A, Vianello F, Prandoni P. Management of thrombosis in patients with hematologic malignancies. *Curr Hematol Rep* 2002; 1 : 79–83.
- [42] Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 1891–6.
- [43] Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events : a 20-year cohort study. *Lancet* 2007; 370 : 1773–9.
- [44] Prandoni P, Kahn SR. Post-thrombotic syndrome : prevalence, prognostication and need for progress. *Br J Haematol* 2009; 145 : 286–95.
- [45] Galanaud JP, Holcroft CA, Rodger MA, et al. Predictors of post-thrombotic syndrome in a population with a first deep vein thrombosis and no primary venous insufficiency. *J Thromb Haemost* 2013; 11 : 474–80.
- [46] Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis : results from the REVERSE study. *J Thromb Haemost* 2012; 10 : 2039–44.
- [47] Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345 : 1465–72.
- [48] Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350 : 2257–64.
- [49] Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 : 1023–30.
- [50] Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014; 112 [epub ahead of print].
- [51] Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982; 81 : 151–8.
- [52] Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001; 119 : 818–23.
- [53] Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005; 118 : 978–80.
- [54] Delluc A, Mottier D, Le Gal G, et al. Underweight is associated with a reduced risk of venous thromboembolism. Results from the EDITH case-control study. *J Thromb Haemost* 2009; 7 : 728–9.
- [55] Zöller B, Li X, Sundquist J, et al. Age- and gender-specific familial risks for venous thromboembolism : a nationwide epidemiological study based on hospitalizations in Sweden. *Circulation* 2011; 124 : 1012–20.
- [56] Noboa S, Mottier D, Oger E. EPI-GETBO Study Group. Estimation of a potentially preventable fraction of venous thromboembolism : a community-based prospective study. *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 2720–2.
- [57] Gallus AS, Nurmohamed M, Kearon C, et al. Thromboprophylaxis in non-surgical patients : who, when and how ? *Haemostasis* 1998; 28(Suppl. 3) : 71–82.
- [58] Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152 : 1660–4.
- [59] Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341 : 793–800.
- [60] Bosson JL, Pouchain D, Bergmann JF. ETAPE Study Group. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility : incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Intern Med* 2006; 260 : 168–76.
- [61] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160 : 809–15.
- [62] Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. PROTECHT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy : a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009; 10 : 943–9.
- [63] Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11 : 56–70.
- [64] Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses : Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011; 343 : d6423.
- [65] Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum : a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143 : 697–706.
- [66] James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period : incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 : 1311–5.
- [67] Saucedo M, Deneux-Tharaux C, Bouvier-Colle MH. Le Comité national d'experts sur la mortalité maternelle. Maternal mortality in France, 2007–2009. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2013; 42 : 613–27.
- [68] Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Curr Opin Hematol* 2010; 17 : 457–63.
- [69] Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G. EStrogen and THromboEmbolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362 : 428–32.
- [70] Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis : travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2009; 151 : 180–90.
- [71] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 295–306.

Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine

F. Couturaud

PLAN DU CHAPITRE

5.1 Patient hospitalisé en médecine	35	Prévention de la MTEV en cas d'hémorragie intracrânienne	39
Quelle population à risque thrombotique?	36	Prévention de la MTEV au cours d'un AVC ischémique	39
Quels traitements?	36	Prévention médicale chez le patient cancéreux	39
Quand débiter une prophylaxie?	37	Sujet âgé en soin de suite ou long séjour	40
Quelle durée optimale de prophylaxie?	37	Longs trajets	40
Quelles perspectives?	37	Conclusion	41
Conclusion	38		
5.2 Situations médicales particulières	38		
Prévention en soins intensifs et réanimation	38		

5.1 Patient hospitalisé en médecine

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est une maladie fréquente et grave justifiant une politique de prévention primaire et secondaire active [1,2]. La démonstration d'un risque accru de MTEV chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë est plus tardive que dans le domaine chirurgical, et l'incidence d'une MTEV symptomatique ou non est d'environ 10 à 20 % en médecine [3-10]. Grâce aux résultats de trois larges essais randomisés contrôlés, l'efficacité d'une thromboprophylaxie est établie; une réduction d'environ 50 % du risque de survenue d'une MTEV symptomatique ou non est observée [5-7]. Les recommandations nationales et internationales reposent ainsi principalement sur les résultats de ces trois essais thérapeutiques [11,12]. Toutefois des difficultés majeures persistent, en particulier sur l'application de ces recommandations [13-16]. Les causes sont multiples : complexité et hétérogénéité des facteurs de risque thrombotique en milieu médical qui rend la stratification du risque thrombotique difficile [5-7,11,12]; critères d'inclusion et de non-inclusion complexes et chaque fois différents d'un essai à l'autre, et dif-

ficultés à transposer les résultats de ces études dans la pratique [5-7]; incertitude de la date optimale d'initiation de la thromboprophylaxie ainsi que de la durée optimale [17-21]. Au-delà de ce constat, il est possible que les résultats disponibles n'emportent pas l'adhésion complète des cliniciens. En effet, le critère principal de jugement repose dans toutes ces études sur un critère non symptomatique; le bénéfice d'une prophylaxie médicamenteuse est incertain sur les événements thrombotiques symptomatiques et non démontré sur la mortalité [5-7,13-16]. En outre, même s'il est moindre qu'en chirurgie, le risque hémorragique constitue la contrepartie indispensable à prendre en compte avant d'engager ou non une prophylaxie chez des patients souvent fragiles et n'ayant pas été évalués dans les essais [12, 22]. S'ajoute à cela l'allongement de l'espérance de vie et l'augmentation de l'indication des traitements anticoagulants ou anti-agrégants ces dernières années, si bien que les patients réellement éligibles pour une prophylaxie en 2014 diffèrent nettement des patients évalués dans ces essais thérapeutiques réalisés en majorité dans les années 1990. Enfin, les essais réalisés avec les anticoagulants oraux directs ont échoué à démontrer un bénéfice supplémentaire; fait marquant, le recrutement dans ces essais a été très laborieux, reflétant indirectement l'inadéquation de la population cible [20,21].

Quelle population à risque thrombotique ?

Les recommandations du consensus de l'ANSM 2009 sont les suivantes [11] :

« Chez des patients de plus de 40 ans hospitalisés pour une durée prévue de plus de trois jours en raison :

- d'une décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë ;
- d'une infection sévère, d'une affection rhumatologique inflammatoire aiguë, d'une affection inflammatoire intestinale ;
- quand elles sont associées à un facteur de risque de MTEV notamment : âge > 75 ans, cancer, antécédent thrombo-embolique veineux, traitement hormonal, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, syndrome myéloprolifératif. »

Cette définition est issue des trois grands essais thérapeutiques ayant évalué l'efficacité et les risques d'une thromboprophylaxie médicamenteuse chez les patients hospitalisés en médecine [5–7]. Les limites de cette définition sont les suivantes :

- la définition des critères d'inclusion et d'exclusion diffère d'une étude à l'autre ;
- l'intensité du risque thrombotique n'a pas été stratifiée et l'impact sur le rapport bénéfice/risque peu ou pas exploré ;
- le risque hémorragique n'a pas été quantifié (les patients considérés à risque hémorragique ayant été exclu dans ces essais).

En l'absence d'autres essais thérapeutiques contributifs, cette définition de la population à risque demeure acceptable car elle synthétise de façon simple la population cible. Toutefois, le dernier consensus de l'American College of Chest Physicians (ACCP) 2012 affine l'analyse du risque thrombotique et du risque hémorragique, ainsi que la définition de la population cible pour laquelle une prévention est indispensable [12]. Un score de prédiction [23] de risque thrombotique issu du travail de Prandoni et al. est ainsi recommandé : cet outil a certes des limites, mais il a le mérite d'exister et d'aider le clinicien dans des situations incertaines (tableau 5.1). Dans ce travail portant sur 1 180 patients médicaux, un score supérieur ou égal à 4 permet de classer les patients à haut risque thrombotique (11 % ont eu une MTEV). Dans cette étude, 60 % des patients sont ainsi à faible risque thrombotique. Un score d'évaluation du risque hémorragique (score dérivé non validé) issu du travail de Décousus et al. [22] est aussi proposé par le consensus de l'ACCP (tableau 5.2).

La modulation proposée par l'ACCP est la suivante et le grade n'est que 1B, ce qui souligne la faiblesse des preuves du bénéfice clinique net de la thromboprophylaxie en médecine [12] :

- thromboprophylaxie médicamenteuse chez les sujets à haut risque thrombotique et à risque hémorragique faible ;
- pas de thromboprophylaxie médicamenteuse si le risque thrombotique est faible ou si le risque hémorragique est élevé.

Quels traitements ?

Malgré le nombre important d'essais thérapeutiques réalisés dans la prévention de la MTEV en médecine [5–7,19–21],

Tableau 5.1 Score de prédiction du risque thrombotique (score de Padua) chez les patients hospitalisés en médecine pour une affection médicale aiguë [23].

Facteurs de risque	Points
Cancer actif*	3
Antécédent de MTEV (profonde, les superficielles sont exclues)	3
Mobilité réduite**	3
Facteur biologique de risque connu***	3
Traumatisme ou chirurgie récente dans le mois précédent	2
Sujet âgé (≥70 ans)	1
Décompensation cardiaque ou respiratoire aiguë	1
Accident vasculaire cérébral ou infarctus du myocarde	1
Infection aiguë ou maladie rhumatologique inflammatoire	1
Obésité (IMC ≥30)	1
Traitement hormonal en cours	1

Les patients ayant un score ≥4 points sont considérés comme à haut risque (fréquence d'une MTEV de 11 %).

IMC : indice de masse corporelle ; MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse.

* Patients avec métastases et/ou ayant reçu une chimiothérapie ou une radiothérapie dans les six derniers mois.

** Patient alité (patient juste autorisé au lever pour les toilettes) pour un minimum de trois jours

*** Déficits en antithrombine ou protéine C ou S, facteur V Leiden, mutation G20210A du gène de la prothrombine, syndrome des antiphospholipides.

les recommandations de l'ANSM restent d'actualité [11]. En particulier, les essais ayant comparé les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) aux anticoagulants directs n'ont pas montré de supériorité de ces derniers sur le risque thrombotique, pendant la phase hospitalière, et le risque hémorragique n'était pas inférieur, voire augmenté [20, 21]. Ainsi, les principaux résultats sont : une réduction de 50 % du risque de survenue d'une MTEV symptomatique ou non ; une réduction incertaine des MTEV symptomatiques ; une réduction incertaine des embolies pulmonaires fatales. Dans toutes ces études, le risque hémorragique est faible dans les populations incluses mais elles manquent de puissance pour déterminer et quantifier l'importance du risque hémorragique.

Les modalités thérapeutiques restent donc les suivantes [11] :

« Un traitement par héparine non fractionnée (HNF) ou par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) (seules énoxaparine et dalteparine ont l'AMM dans cette indication) ou par fondaparinux est recommandé pour réduire les événements thrombo-emboliques veineux symptomatiques ou non (grade A).

Par extrapolation, une prophylaxie est proposée chez des patients ayant une affection médicale aiguë comme précédemment définie avec le même degré de sévérité, entraînant une restriction de mobilité de plus de trois jours et non hospitalisés (accord professionnel).

Les HBPM et le fondaparinux sont préférés à l'HNF (grade B), compte tenu :

- d'une plus grande commodité d'emploi (une injection par jour pour HBPM et fondaparinux, absence de surveillance plaquettaire et absence de sur-risque pour le fondaparinux);
- d'une réduction du risque hémorragique (HBPM);
- d'une réduction du risque de thrombopénie induite (sous HBPM et surtout sous fondaparinux);
- de l'absence de risque hémorragique sous fondaparinux comparé au placebo dans ce contexte médical. »

Tableau 5.2 Facteurs de risque hémorragique chez les patients hospitalisés en médecine [22].

Facteurs de risque	Points
Ulcère gastroduodénal actif	4,5
Saignements dans les trois mois précédant l'hospitalisation	4
Taux de plaquettes <50 giga/L	4
Âge ≥85 ans (<i>versus</i> <40 ans)	3,5
Insuffisance hépatique (INR > 1,5)	2,5
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 mL/min <i>versus</i> ≥ 60 mL/min)	2,5
Admission en réanimation ou en soins intensifs	2,5
Cathéter veineux central	2
Maladie rhumatologique inflammatoire	2
Cancer actif	2
Âge 40 à 85 ans (<i>versus</i> <40 ans)	1,5
Hommes	1
Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30–59 mL/min <i>versus</i> ≥60 mL/min)	1

Les patients ayant un score <7 points sont considérés comme à faible risque hémorragique. Seulement 10 % des patients, dans cette étude, avaient un score ≥7; 50 % des hémorragies graves sont survenues chez ces 10 % de patients à haut risque hémorragique.

Quand débiter une prophylaxie ?

Contrairement au domaine chirurgical, la date d'augmentation du risque thrombotique qui justifierait une prévention est incertaine. Dans un essai prospectif conduit chez 234 patients admis aux urgences pour une affection médicale autre qu'une suspicion de MTEV, une thrombose veineuse profonde a été systématiquement recherchée par écho-Doppler veineux des membres inférieurs. Une thrombose veineuse profonde a été retrouvée chez 5,5 % de la population incluse, et chez 17,8 % du sous-groupe des patients de plus de 80 ans [17]. Dans une étude portant sur 6833 autopsies, 81 % des cas d'embolie pulmonaire mortels étaient survenus chez les patients hospitalisés en médecine, soulignant ainsi la sous-estimation de la MTEV chez ces patients [18]. Aussi ces données suggèrent-elles qu'une forte proportion des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë a déjà développé une MTEV avant leur hospitalisation. Ainsi, afin de pouvoir apprécier le risque thrombotique et prévenir la survenue d'une MTEV en dehors de l'hospitalisation, le consensus de l'ANSM recommande comme suit [11] :

« Par extrapolation, une prophylaxie est proposée chez des patients ayant une affection médicale aiguë comme précédemment définie avec le même degré de sévérité, entraînant une restriction de mobilité de plus de trois jours et non hospitalisés (accord professionnel). »

Quelle durée optimale de prophylaxie ?

Le bénéfice et les risques d'un traitement anticoagulant prolongé au-delà de la phase hospitalière, comparé au placebo, ont été évalués dans un essai sur l'énoxaparine (étude EXCLAIM) [19] et deux essais avec les anticoagulants oraux directs (études ADOPT évaluant l'apixaban [21] et l'étude PREVENT évaluant le rivaroxaban [20]). La conclusion est identique dans ces trois études : le risque thrombotique sous placebo et le risque hémorragique sous anticoagulant sont élevés, et ce dans une proportion équivalente. Il n'y a donc pas de bénéfice à allonger les durées de traitement au-delà de la phase hospitalière. Les recommandations de l'ANSM restent donc valides, confirmées par celles de l'ACCP 2012 [11] :

« La durée de prescription recommandée est de 7 à 14 jours (grade A). Une prophylaxie médicamenteuse prolongée systématique ne peut donc pas être recommandée en l'état actuel des connaissances. Au-delà de 14 jours, la prophylaxie est suggérée en cas de persistance du risque de MTEV (accord professionnel). » L'ACCP précise [12] : « Chez les patients ayant reçu un traitement préventif dans le contexte d'une affection médicale aiguë avec alitement, il est suggéré de ne pas poursuivre le traitement anticoagulant au-delà de la période d'immobilisation ou d'hospitalisation (grade 2B). »

Quelles perspectives ?

Les enjeux de la thromboprophylaxie en médecine vont tenir compte des données suivantes :

- la sous-prescription d'une prévention médicamenteuse constatée dans de larges enquêtes en partie liée à la complexité des facteurs de risque thrombotique des patients hospitalisés en médecine. Un des enjeux majeurs est d'élaborer des essais validant des critères simples;
- les modalités d'administration : les anticoagulants oraux directs représentent une opportunité pour simplification d'administration;
- le risque hémorragique des anticoagulants : les anticoagulants oraux directs ont le potentiel de diminuer le risque d'hémorragie grave, même si cela n'a pas été montré en prévention;
- le choix des critères de jugement principaux : une des critiques majeures est que les résultats disponibles portent en premier lieu sur la survenue d'une MTEV asymptomatique, détectée systématiquement au moyen d'un écho-Doppler veineux. Les futurs essais doivent être calibrés sur des critères de jugement au moins symptomatiques et prendre en compte aussi le bénéfice sur la mortalité.

Conclusion

Alors que des avancées thérapeutiques majeures ont été réalisées ces dernières années, que ce soit en termes de prise en charge initiale de la MTEV, de durée optimale du traitement, de qualité du traitement anticoagulant à l'aide des antivitamines K et aujourd'hui des anticoagulants oraux directs, et alors que la thromboprophylaxie primaire en chirurgie est bien codifiée, la prévention en médecine demeure incertaine, mal validée et finalement peu ou mal appliquée. En particulier, les critères définissant la population à risque thrombotique chez qui une thromboprophylaxie a été évaluée dans les essais ou est recommandée dans les consensus apparaissent complexes, dépourvus de stratification, et nuisant à l'application des recommandations en pratique clinique. Dans ce domaine, des essais aux critères de sélection de population simples, privilégiant des critères de jugement symptomatiques, sont nécessaires.

Références

- [1] Oger E. Incidence of venous thromboembolism : a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'Étude de la Thrombose de Bretagne Occidentale. *Thromb Haemost* 2000; 83 : 657–60.
- [2] Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98 : 756–64.
- [3] Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160 : 809–15.
- [4] Heit JA, Melton LJ, Lohse CM, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001; 76 : 1102–10.
- [5] Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341 : 793–800.
- [6] Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients : randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332 : 325–9.
- [7] Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110 : 874–9.
- [8] Kucher N, Leizorovicz A, Vaitkus PT, et al. Efficacy and safety of fixed low-dose dalteparin in preventing venous thromboembolism among obese or elderly hospitalized patients : a subgroup analysis of the PREVENT trial. *Arch Intern Med* 2005; 165 : 341–5.
- [9] Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin : a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14 : 341–6.
- [10] Alikhan R, Cohen AT, Combe S, et al. Risk factors for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness : analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med* 2004; 164 : 963–8.
- [11] Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. [Guidelines for good clinical practice : prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients]. *J Mal Vasc* 2010; 35 : 127–36.
- [12] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl. 2) : e195S–226S.
- [13] Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study) : a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371 : 387–94.
- [14] Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3, CD003747.
- [15] Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis : anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007; 146 : 278–88.
- [16] Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, et al. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2011; 365 : 2463–72.
- [17] Oger E, Bressollette L, Nonent M, et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients. *Thromb Haemost* 2002; 88 : 592–7.
- [18] Alikhan R, Peters F, Wilmott R, et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients : a necropsy review. *J Clin Pathol* 2004; 57 : 1254–7.
- [19] Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients with recently reduced mobility : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153 : 8–18.
- [20] Cohen AT, Spiro TE, Buller HR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 2013; 368 : 513–23.
- [21] Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365 : 2167–77.
- [22] Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients : findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011; 139 : 69–79.
- [23] Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism : the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010; 8 : 2450–7.

5.2 Situations médicales particulières

Si, pour les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, des recommandations sont établies avec difficulté en raison des limites des études disponibles, la justification et la codification de la thromboprophylaxie sont encore plus incertaines dans des situations médicales particulières, essentiellement en raison d'un faible nombre d'études comparatives, de la faiblesse méthodologique de ces essais, de résultats discordants, voire de l'absence d'essais comparatifs.

Prévention en soins intensifs et réanimation

Les patients hospitalisés pour une affection grave en unité de soins intensifs ou réanimation ont un risque hémorragique très élevé (80 % de ces patients développeront une hémorragie mineure au cours de leur hospitalisation et environ 3 % une hémorragie grave en l'absence de traitement anticoagulant), ainsi qu'un risque thrombotique lui aussi élevé (4 à 6 % de MTEV) [1, 2]. Dans cette population, on ne dispose pas de score permettant de quantifier ces deux risques; en outre, les essais thérapeutiques sont peu nombreux dans cette population spécifique et comportent des limites méthodologiques importantes, en partie liées à la non-recherche systématique des embolies pulmonaires, voire des événements hémorragiques. Ainsi, les recommandations de l'ACCP 2012 consistent en des suggestions (grade 2C) [3] :

« Il est suggéré de ne pas rechercher systématiquement une thrombose veineuse profonde par écho-Doppler veineux. Il est suggéré une thromboprophylaxie par HBPM ou HNF. Chez les patients à haut risque hémorragique, une thromboprophylaxie mécanique par compression veineuse ou un dispositif de compression pneumatique intermittente est suggérée tant que le risque hémorragique persiste; une thromboprophylaxie médicamenteuse peut être entreprise lorsque le risque hémorragique diminue. »

En France, il n'y a pas de recommandations établies par l'ANSM ou toute autre société savante; toutefois, la prévention de la MTEV des patients à haut risque hémorragique et thrombotique était abordée dans le cadre de la thromboprophylaxie chez les patients ayant une hémorragie intracrânienne [4].

Prévention de la MTEV en cas d'hémorragie intracrânienne

Chez les patients ayant une hémorragie intracrânienne, très peu d'études observationnelles sont disponibles, et encore moins d'études comparatives. Toutefois, dans ce contexte, le risque hémorragique et le risque de décès lié à ces hémorragies apparaissent supérieurs au risque thrombotique. L'ANSM 2009 recommande ainsi [4] :

« En cas d'hémorragie intracrânienne et pour la prévention de la MTEV :

- il est recommandé d'utiliser en première intention un dispositif de compression pneumatique intermittente (grade B);
- en cas de non-disponibilité de ce dispositif, une compression veineuse est recommandée par extrapolation à la prévention en milieu médical hors hémorragie intracrânienne (accord professionnel);
- il n'est pas recommandé de prescrire en première intention un traitement anticoagulant à doses prophylactiques (grade B); ce traitement pourra être prescrit en seconde intention une fois le phénomène hémorragique stabilisé (accord professionnel). »

Prévention de la MTEV au cours d'un AVC ischémique

Le rapport bénéfice/risque d'une thromboprophylaxie médicamenteuse est bien documenté; l'utilisation d'une HNF ou d'une HBPM permet ainsi une réduction significative du risque de MTEV symptomatique ou non d'environ 80 %, une réduction de 30 % des embolies pulmonaires cliniques, pour une augmentation de 50 % du risque d'hémorragie intracrânienne [5]. En outre, des études comparant aspirine au placebo, HBPM aux HNF et héparines à l'aspirine ont été réalisées, permettant l'élaboration des recommandations ANSM 2009 [4] :

« Pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, chez des patients ayant un AVC ischémique, un traitement par aspirine est recommandé à la phase aiguë (grade A), mais n'a pas ou peu d'effet sur le risque thrombo-embolique veineux.

Pour réduire le risque de MTEV, l'HNF ou les HBPM à dose prophylactique sont recommandées à la phase aiguë de l'AVC ischémique en association avec l'aspirine (grade A). Compte tenu d'une moindre efficacité, l'HNF représente une alternative de seconde intention (grade B).

La durée de traitement recommandée est de 14 jours (grade A). La poursuite systématique d'une prophylaxie au-delà de deux semaines n'est pas justifiée à ce jour (accord professionnel). Seule la prescription d'un agent antiplaquettaire est recommandée systématiquement au-delà de ce délai (grade A).

Une prophylaxie par compression veineuse élastique (15 à 20 mmHg) est suggérée dans tous les cas, surtout en cas de contre-indication au traitement médicamenteux (accord professionnel). »

Prévention médicale chez le patient cancéreux

MTEV et cancer sont étroitement associés. Ainsi, le cancer représente un facteur de risque majeur de survenue de MTEV en termes de fréquence; la MTEV chez le patient cancéreux constitue un facteur de mortalité. En outre, le risque hémorragique est élevé chez le patient cancéreux. Aussi la prévention primaire, tout comme la prévention secondaire, représente-t-elle un véritable challenge [6,7]. Pourtant, peu d'études comparatives ont été réalisées spécifiquement chez le patient cancéreux, si bien que les recommandations ont peu évolué sur la dernière décennie, et les grades de recommandations demeurent faibles [6,7]. Nous rapportons ici les dernières recommandations publiées en 2013 par un groupe d'experts internationaux dans le *Journal of Thrombosis and Haemostasis* : « International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer » [7].

Patient cancéreux hospitalisé en médecine

Les recommandations sont les mêmes que pour les patients hospitalisés en médecine sans cancer et pour une affection médicale aiguë, car il n'a pas été mis en évidence de différence d'efficacité et d'innocuité de la prévention dans les trois grands essais randomisés (voir plus haut « Patient hospitalisé en médecine ») [4].

Patient cancéreux ambulatoire traité par chimiothérapie [7]

« Pour l'ensemble de ces patients, une prévention primaire n'est pas recommandée (grade 1B).

Toutefois, certaines situations sont individualisées, dans lesquelles une prévention est envisageable, de préférence par traitement anticoagulant injectable (HBPM, HNF ou fondaparinux) :

- cancer pancréatique avancé localement ou métastatique à faible risque hémorragique (1B);
- cancer pulmonaire avancé localement ou métastatique à faible risque hémorragique (2B);
- patients traités par thalidomide ou lénalidomide ET corticostéroïdes ou chimiothérapie (2C);
- enfants et adultes ayant une leucémie aiguë lymphoblastique traités par L-asparaginase, en fonction du taux de plaquettes, de la fonction rénale, du taux de fibrinogène et du taux d'antithrombine (accord professionnel). »

Le consensus de l'ACCP 2012 propose des recommandations allant dans le même sens mais plus générales [3] :

« Une prévention primaire de la MTEV n'est pas recommandée chez les patients ayant une tumeur solide sans facteur de risque additionnel de MTEV (à savoir antécédent de MTEV, traitement hormonal, inhibiteurs de l'angiogenèse, thalidomide, lénalidomide et immobilisation).

Une prévention primaire de la MTEV est suggérée pour les patients ayant un cancer solide, un risque hémorragique faible et ayant un ou plusieurs facteurs de risque additionnels de MTEV (grade 2B). Les modalités de traitement suggérées sont l'HNF ou les HBPM. »

Cathéters centraux et cancer

Les résultats des essais thérapeutiques récents et méta-analyses restent contradictoires dans la prévention de la MTEV chez les patients cancéreux ayant un cathéter central ou une chambre implantable [8-11]. Si globalement une réduction du risque thrombotique est observée dans un certain nombre d'essais, une majoration du risque hémorragique est aussi rapportée dans d'autres. La qualité méthodologique de ces essais, leur effectif souvent restreint et l'hétérogénéité des populations incluses ne permettent pas de recommander une prophylaxie primaire systématique. Ainsi, les recommandations SOR 2008 restent d'actualité [6], mais quelques précisions sont apportées par l'*International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) en 2013 [7] :

« La prévention primaire de la TVP sur cathéter par anticoagulants n'est pas recommandée chez le patient atteint de cancer (grade 1A pour l'ISTH 2013).

Il faut privilégier l'insertion du cathéter veineux central du côté droit, dans une veine jugulaire, et l'extrémité distale du cathéter veineux central doit être située à la jonction de la veine cave supérieure et de l'oreillette droite (grade 1A). »

Sujet âgé en soin de suite ou long séjour

Il est plausible que les personnes vivant en institution aient un risque thrombotique élevé, en raison de l'âge et des comorbidités parfois nombreuses conduisant à une baisse parfois très importante de la mobilité. Toutefois, aucune étude randomisée comparant une méthode de prévention à l'absence de prévention (ou placebo) n'a été réalisée.

Les données disponibles sont issues de cohortes rétrospectives ou registres. Ainsi, l'incidence annuelle de la MTEV symptomatique chez les patients vivant en institution est de l'ordre de 1 % par année [12,13]; cette observation n'incite pas à proposer (ni à évaluer) une thromboprophylaxie médicamenteuse. Les recommandations de l'ACCP 2012 sont les suivantes :

« Chez les patients chroniquement alités à domicile ou en institution, il est suggéré de ne pas administrer de thromboprophylaxie. » En revanche, lorsque ces patients sont exposés à une affection médicale aiguë, le risque de développer une MTEV est de 1 à 2,4 %, risque comparable à ce que l'on peut observer en services d'hospitalisation en médecine [14-16]. Dans ce contexte, l'ACCP ne propose aucune recommandation [4]; en revanche, dans le consensus ANSM 2009, il est proposé ceci [3] :

« Par extrapolation, une prophylaxie est proposée chez des patients ayant une affection médicale aiguë comme précédemment définie avec le même degré de sévérité, entraînant une restriction de mobilité de plus de trois jours et non hospitalisés (accord professionnel). »

Longs trajets

L'association entre les voyages et le risque de MTEV a été évoquée il y a déjà 60 ans [17]. Toutefois, la force de l'association et les implications en termes de prophylaxie primaire voire secondaire demeurent incertaines; l'enjeu est important compte tenu du nombre croissant de voyageurs (en 2011, les Européens ont effectué 1,2 milliard de voyages). Dans une des rares méta-analyses récentes [18], le risque de MTEV apparaît augmenté lors des voyages, quel que soit le mode de transport (avion, bus, voiture, train) [19]. Pour un trajet en avion de plus de 4 heures, l'incidence est d'un pour 4 600 vols. Ce risque augmente d'autant plus que le voyage est long (+18 % de risque par 2 heures additionnelles; risque nettement majoré pour des trajets en avion de plus de 8 à 10 heures) et que d'autres facteurs de risque sont présents – antécédent de MTEV, chirurgie récente, cancer, grossesse, œstrogénostatifs, mobilité réduite, obésité sévère, thrombophilie connue, notamment un antécédent de thrombose veineuse [19-22].

S'agissant des essais comparatifs, la très grande majorité a évalué l'efficacité de la compression veineuse bas jarret (sous le genou, compression 15-30 mmHg). Dans une méta-analyse portant sur neuf études, la réduction relative de risque de thrombose veineuse profonde asymptomatique (détectée par écho-Doppler veineux) était de 90 %; un effet bénéfique était aussi observé sur l'œdème des membres inférieurs post-trajet [23]. Toutefois, les limites méthodologiques des essais inclus sont majeures. Enfin, une étude a évalué l'énoxaparine à 1 mg/kg 2 à 4 heures avant le décollage, *versus* aspirine pendant 3 jours (débuté dans les 12 h avant le décollage), *versus* pas d'intervention : le nombre de TVP asymptomatique était de 0/82, 3/84 et 4/83 dans chaque groupe respectivement [24].

Les recommandations de l'ACCP 2012 sont finalement les suivantes [3] :

« Pour les voyageurs longue distance à risque de MTEV (antécédent de MTEV, chirurgie ou traumatisme récent, cancer actif, grossesse, œstrogénostatifs, sujet âgé, mobilité réduite, obésité sévère ou thrombophilie connue), il est suggéré de pratiquer une déambulation fréquente, des exercices musculaires des mollets ou de choisir un siège couloir (grade 2C).

Pour les voyageurs longue distance à risque de MTEV (antécédent de MTEV, chirurgie ou traumatisme récent, cancer actif, grossesse, œstrogénostatifs, sujet âgé, mobilité réduite, obésité sévère ou thrombophilie connue), il est suggéré de porter une compression veineuse bas jarret (sous le genou, compression de 15-30 mmHg) pendant le voyage. Pour tous les autres voyageurs longue distance, il est suggéré de ne pas porter de compression veineuse (grade 2C).

Enfin, pour les voyageurs longue distance, il est suggéré de ne pas utiliser ni l'aspirine ni les anticoagulants en thromboprophylaxie (grade 2C). »

Conclusion

Si, chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, la démonstration de l'efficacité d'une thromboprophylaxie médicamenteuse, bien qu'établie sur de vastes études, est actuellement remise en question, notamment parce que cette efficacité est principalement observée sur des critères de jugement critiquables (MTEV asymptomatique), il en est de même voire pire pour des situations médicales spécifiques : essais aux faibles effectifs, carences méthodologiques majeures, voire pas d'essais comparatifs. Or les cliniciens sont confrontés tous les jours à ces patients, ambulatoires ou hospitalisés ou vivant en institution. Une recherche clinique active est plus que jamais urgente dans ce domaine.

Références

- [1] Cook D, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients : prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 2005; 33 : 1565–71.
- [2] Arnold DM, Donahoe L, Clarke FJ, et al. Bleeding during critical illness : a prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Invest Med* 2007; 30 : E93–102.
- [3] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl. 2) : e195S–226S.
- [4] Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. [Guidelines for good clinical practice : prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients]. *J Mal Vasc* 2010; 35 : 127–36.
- [5] Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res* 2007; 119 : 265–74.
- [6] Farge D, Bosquet L, Kassab-Chahmi D, et al. SOR. 2008 French national guidelines for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer : report from the working group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 73 : 31–46.
- [7] Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11 : 71–80.
- [8] Young AM, Billingham LJ, Begum G, et al. WARP Collaborative Group, UK. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP) : an open-label randomised trial. *Lancet* 2009; 373 : 567–74.
- [9] De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, et al. Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients : a randomized controlled study based on serial venographies. *Ann Oncol* 2009; 20 : 1936–42.
- [10] Carrier M, Tay J, Fergusson D, et al. Thromboprophylaxis for catheter-related thrombosis in patients with cancer : a systematic review of the randomized, controlled trials. *J Thromb Haemost* 2007; 5 : 2552–4.
- [11] Akl EA, Karmath G, Yosucio V, et al. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3 : CD006468.
- [12] Gomes JP, Shaheen WH, Truong SV, et al. Incidence of venous thromboembolic events among nursing home residents. *J Gen Intern Med* 2003; 18 : 934–6.
- [13] Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, et al. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med* 2005; 165 : 2677–82.
- [14] Bosson JL, Pouchain D, Bergmann JF, for the ETAPE Study Group. A prospective observational study of a cohort of outpatients with an acute medical event and reduced mobility : incidence of symptomatic thromboembolism and description of thromboprophylaxis practices. *J Intern Med* 2006; 260 : 168–76.
- [15] Scannapieco G, Ageno W, Airoldi A, et al. TERSICORE Study Group. Incidence and predictors of venous thromboembolism in post-acute care patients. A prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2010; 104 : 734–40.
- [16] Bosson JL, Labarere J, Sevestre MA, et al. Deep vein thrombosis in elderly patients hospitalized in subacute care facilities : a multicenter cross-sectional study of risk factors, prophylaxis, and prevalence. *Arch Intern Med* 2003; 163 : 2613–8.
- [17] Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med* 1954; 250 : 148–9.
- [18] Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis : travel and risk for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2009; 151 : 180–90.
- [19] Tsoran I, Saharov G, Brenner B, et al. Prolonged travel and venous thromboembolism findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2010; 126 : 287–91.
- [20] Lapostolle F, Surget V, Borron SW, et al. Severe pulmonary embolism associated with air travel. *N Engl J Med* 2001; 345 : 779–83.
- [21] Hosoi Y, Geroulakos G, Belcaro G, et al. Characteristics of deep vein thrombosis associated with prolonged travel. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002; 24 : 235–8.
- [22] Arya R, Barnes JA, Hossain U, et al. Long-haul flights and deep vein thrombosis : a significant risk only when additional factors are also present. *Br J Haematol* 2002; 116 : 653–4.
- [23] Paganin F, Bourdè A, Yvin JL, et al. Venous thromboembolism in passengers following a 12-h flight : a case-control study. *Aviat Space Environ Med* 2003; 74 : 1277–80.
- [24] Clarke M, Hopewell S, Juszczak E, et al. Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2 : CD004002.
- [25] Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaides AN, et al. Venous thrombosis from air travel : the LONFLIT3 study – prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in highrisk subjects : a randomized trial. *Angiology* 2002; 53 : 1–6.

Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie

M.T. Barrellier

PLAN DU CHAPITRE

Les niveaux de risque thrombo-embolique . . .	43	Prévention de la maladie	
Les recommandations : généralités	44	thrombo-embolique par type de chirurgie . . .	48
Moyens de prévention	46		

Les niveaux de risque thrombo-embolique

La survenue d'une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) en chirurgie est la résultante de deux risques : celui lié au patient et celui lié au geste chirurgical.

Risque lié au patient

Il dépend du nombre de facteurs de risque présents ([tableau 6.1](#)), de leur poids et de leur synergie éventuelle. Un score prédictif, dérivé d'une population de plus de 10 000 patients chirurgicaux (chirurgie générale, digestive et vasculaire), a été récemment proposé ; il a incorporé sept facteurs de risque patient, disponibles en préopératoire : âge ≥ 40 ans (Société française d'anesthésie et de réanimation – SFAR) ou ≥ 60 ans, sexe masculin, sepsis, antécédent personnel de MTEV, antécédent familial de MTEV, cancer actif ([tableau 6.2](#)) [1]. Le risque de MTEV croît avec ce score. Il est inférieur à 1 % pour un score à 0, et de près de 5 % pour un score supérieur à 8. Ce score n'est cependant pas encore validé en externe ni dans toutes les situations chirurgicales. Il n'est qu'une aide optionnelle à la décision de mise en œuvre et de choix d'une thromboprophylaxie.

Risque lié à la chirurgie

Il est évalué par les experts de la discipline, en fonction de l'importance des décollements/dissections, de la durée de la chirurgie et de l'immobilisation programmée.

Risque global

Il est donc la résultante des deux risques précédents.

Plusieurs scores prédictifs, complexes, ont combiné tous ces facteurs de risque [3, 4] pour stratifier la population chirurgicale en deux classes de risque (faible et fort) ([tableau 6.3](#)) ou en trois classes de risque (faible, modéré, élevé) ([tableau 6.4](#)) [4]. Ces scores ne sont ni pratiques, ni validés en externe, ni validés dans toutes les chirurgies. Ce sont donc les experts des groupes de travail qui ont proposé des stratifications en trois ou quatre classes de risque, en fonction du type de chirurgie et du nombre de facteurs de risque patient présents. La stratification proposée par Geerts et al. [5] dans le rapport de l'American College of the Chest Physicians (ACCP) 2001 est présentée dans le [tableau 6.5](#) avec les taux de MTEV qui seraient attendus en l'absence de toute thromboprophylaxie.

Des niveaux de risque de MTEV plus précis, liés à chaque type de chirurgie seront présentés par discipline chirurgicale, avant les recommandations correspondantes.

Ce risque de MTEV doit être mis en balance avec le risque d'accident hémorragique également lié à la fois au patient et à la procédure chirurgicale envisagée ([tableau 6.6](#)).

Le risque hémorragique est évalué sur le taux d'hémorragies majeures définies comme un saignement aboutissant au décès ou à une baisse du taux d'hémoglobine supérieure ou égale à 2 g/dL, ou à une transfusion d'au moins deux concentrés globulaires, ou un saignement dans un organe critique (rétropéritonéal, intracrânien, intra-oculaire), ou menaçant le pronostic vital, ou ayant nécessité une ré-intervention chirurgicale ou une intervention médicale.

Tableau 6.1 Facteurs de risque de thrombose propres au patient (SFAR) [2].

Immobilité, alitement, paralysie des membres
Cancer et traitement du cancer (hormonal, chimiothérapie, radiothérapie)
Antécédents d'événements thrombo-emboliques veineux
Âge >40 ans
Contraception orale contenant des œstrogènes ou hormonothérapie substitutive
Traitements modulateurs des récepteurs aux œstrogènes
Pathologie médicale aiguë
Insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire
Maladies inflammatoires de l'intestin
Syndrome néphrotique
Syndrome myéloprolifératif
Hémoglobininurie paroxystique nocturne
Obésité (indice de masse corporelle >30 kg/m ²)
Tabagisme
Varices
Cathéter veineux central
Thrombophilie congénitale ou acquise

Tableau 6.2 Score prédictif de maladie thrombo-embolique veineuse lié au patient (selon Pannucci et al. [1]).

	n points
Âge ≥ 60 ans	1
Indice de masse corporelle ≥ 40 kg/m ²	1
Homme	2
Sepsis/choc septique/syndrome inflammatoire	3
Antécédent personnel de MTEV	3
Antécédent familial de MTEV	4
Cancer actif	5

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse.

De cette confrontation entre bénéfice attendu sur le versant thrombo-embolique et risque hémorragique iatrogène surajouté découle la décision du choix et de la posologie de la thrombo-prophylaxie.

Les recommandations : généralités

La complexité des diverses situations cliniques et la variété des panels thérapeutiques offerts, plus ou moins bien validés, par des essais cliniques de qualité variable, ont conduit à la publication de recommandations nationales et internationales pour la prévention de la MTEV, remises à jour régulièrement, dans un objectif de clarification et d'homogénéisation.

Tableau 6.3 Score prédictif de maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie d'après Rogers et al. [3].

Le risque est faible pour un score <7, modéré pour un score entre 7 et 10, et élevé pour un score >10.

Facteurs de risque	n points
Type de chirurgie	
Chirurgie respiratoire et diaphragmatique	9
Chirurgie d'anévrisme thoracique/abdominal, embolectomie/thrombectomie, reconstruction veineuse et revascularisation artérielle endovasculaire	7
Chirurgie d'anévrisme	4
Chirurgie buccale/palais	4
Chirurgie de l'estomac ou des intestins	4
Chirurgie des téguments ou superficielle	3
Chirurgie herniaire	2
Classification ASA*	
Score ASA ≥ 3	2
Score ASA à 2	1
Sexe	
Femme	1
Complexité technique de la chirurgie selon score RVU**	
> 17	3
10-17	2
2 points pour chacune des situations suivantes :	
– Cancer disséminé – Chimiothérapie pour cancer dans les 30 jours après la chirurgie – Natrémie préopératoire > 145 mmol/L – Transfusion >4 concentrés globulaires dans les 72 heures avant la chirurgie – Ventilation assistée	
1 point pour chacune des situations suivantes :	
– Plaie infectée ou contaminée – Hématocrite préopératoire ≤ 38 % – Bilirubinémie préopératoire > 1,0 mg/dL – Dyspnée – Albuminémie ≤ 3,5 mg/dL – Urgence	
0 point pour chacune des situations suivantes :	
– Score ASA* = 1 – Score RVU** de complexité technique de la chirurgie < 10 – Homme	

* ASA : American Society of Anesthesiologists; ASA 1 : patient sain en bonne santé, ASA 2 : patient avec maladie systémique légère, ASA 3 : patient avec maladie systémique sévère, ASA 4 : patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante, ASA 5 : patient moribond dont la survie est improbable sans intervention, ASA 6 : patient en état de mort cérébral.

** RVU (relative value unit) : score corrélé à la complexité technique des chirurgies.

Tableau 6.4 Score prédictif de maladie thrombo-embolique veineuse en chirurgie d'après Caprini et al. [4].
Le risque est faible pour un score à 1, modéré pour un score de 2 à 4, et élevé pour un score >4.

1 point	2 points	3 points	5 points
– Âge 41-61 ans – Chirurgie mineure – IMC >25 kg/m² – Œdème – Varices – Grossesse/post-partum – Antécédent de fausse couche inexpliquée ou récidivante – Contraception orale ou hormonothérapie substitutive – Sepsis < 1 mois – Antécédent de maladie inflammatoire intestinale – Patient médical alité	– Âge 61-74 ans – Chirurgie arthroscopique – Chirurgie ouverte >45 min – Chirurgie laparoscopique >45 min – Cancer – Alitement >72 heures – Immobilisation plâtrée – Voie veineuse centrale	– Âge ≥75 ans – Antécédent personnel de MTEV – Antécédent familial de MTEV – Facteur V Leiden – Variant 20210 du gène de la prothrombine – Anticoagulant lupique – Anticorps anticardiolipines – Homocystéinémie élevée – Thrombopénie induite par l'héparine – Autre thrombophilie congénitale ou acquise	– Accident vasculaire cérébral <1 mois – Arthroplastie élective – Fracture de hanche, bassin ou membre inférieur – Blessure médullaire < 1 mois

IMC : indice de masse corporelle; MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse.

Tableau 6.5 Taux observés sans thromboprophylaxie selon le niveau de risque thrombo-embolique (ACCP 2001) [5].

Niveau de risque thrombo-embolique	TVP distale	TVP proximale	MTEV symptomatique	Embolie pulmonaire mortelle
Faible : chirurgie mineure et âge <40 ans sans autre facteur de risque	2 %	0,4 %	0,2 %	<0,01 %
Modéré : chirurgie mineure avec facteurs de risque; chirurgie non majeure et âge de 40 à 60 ans sans autre facteur de risque; chirurgie majeure et âge <40 ans sans autre facteur de risque	10-20 %	2-4 %	1-2 %	0,1-0,4 %
Élevé : chirurgie non majeure et âge >60 ans ou facteurs de risque présents; chirurgie majeure et âge >40 ans ou facteurs de risque présents	20-40 %	4-8 %	2-4 %	0,4-1 %
Très élevé : chirurgie majeure et âge >40 ans et antécédent de MTEV/cancer/thrombophilie; arthroplastie de hanche/genou ou fracture de hanche; traumatisme majeur, blessure médullaire	40-80 %	10-20 %	4-10 %	0,2-5 %

ACCP : American College of the Chest Physicians; MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse; TVP : thrombose veineuse profonde.

génésation des pratiques. Les plus connues sont celles élaborées par les experts internationaux de l'ACCP. Elles sont publiées tous les quatre ans dans *Chest*, argumentées et présentées par discipline chirurgicale : orthopédie et traumatologie, chirurgie générale et abdominopelvienne (digestive, urologie, gynécologie), chirurgie cardiaque, vasculaire et thoracique, craniotomie et chirurgie du rachis (traumatismes majeurs cérébraux et médullaires). La dernière version disponible de l'ACCP est celle de 2012 [6-8]. Le *National Institute for health and Clinical Excellence* (NICE) a publié pour la Grande-Bretagne ses propres recommandations de prévention de la MTEV en 2010 [9]. La Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) a publié également ses recommandations en 2005 [2] avec une actualisation en 2011 [10]. La présentation des recommandations de la SFAR est légèrement différente de celle de l'ACCP. La SFAR a subdivisé la chirurgie générale et abdominopelvienne en chirurgie digestive, urologique et gynécologique, et individualisé la chirurgie bariatrique et la chirurgie plastique et esthétique.

Les experts des divers groupes de travail analysent des centaines d'articles (plus de 3000 références dans l'ACCP) et classent les essais cliniques en fonction de leur qualité méthodologique. À partir des études retenues, ils élaborent des recommandations ou de simples suggestions et les qualifient d'un grade qui est fonction de la force de la recommandation (recommandation *versus* simple suggestion) et du niveau de preuve des études (fonction de leur qualité méthodologique). Dans l'ACCP, les recommandations fortes (de faire ou de ne pas faire) obtiennent le grade 1, et les suggestions (de faire ou de ne pas faire) le grade 2; les recommandations fondées sur les meilleures études (essais randomisés sans biais) obtiennent le grade 1A, celles fondées sur des essais randomisés avec biais le grade 1B, et celles fondées sur des études observationnelles le grade 1C; les suggestions, souvent fondées sur des études de moindre qualité, obtiennent le grade 2C.

Les divers moyens de prévention disponibles sont présentés, puis les recommandations de l'ACCP de 2012 et celles de la SFAR de 2011 sont rapportées pour chaque type de chirurgie.

Tableau 6.6 Facteurs de risque d'hémorragie majeure liés au patient et à la chirurgie (ACCP 2012) [6].

Facteurs de risque généraux
Saignement actif
Antécédent d'hémorragie majeure
Anomalie connue de l'hémostase
Insuffisance hépatique ou rénale sévère
Thrombopénie
Accident vasculaire cérébral récent
Hypertension artérielle non contrôlée
Ponction lombaire ou rachianesthésie ou péridurale <4 heures, ou programmée dans les 12 heures à venir
Traitement anticoagulant ou anti-agrégant ou fibrinolytique en cours
Facteurs de risque en cas de chirurgie abdominale
Sexe masculin
Hémoglobine préopératoire <13 g/dL
Cancer
Chirurgie complexe avec au moins deux dissections difficiles ou plus d'une anastomose
Facteurs de risque en cas de pancréatico-duodénectomie
Sepsis
Plaie du pancréas
Facteurs de risque en cas de résection hépatique
Nombre de segments réséqués
Résection extrahépatique concomitante
Cancer du foie
Hémoglobine <12 g/dL (femme) ou <14 g/dL (homme)
Plaquettes <125 000/mm ³
Facteurs de risque en cas de chirurgie cardiaque
Traitement en cours par aspirine
Traitement par clopidogrel dans les 3 jours précédant la chirurgie
Indice de masse corporelle >25 kg/m ²
Chirurgie non élective
Mise en place d'au moins cinq pontages
Sujet âgé
Insuffisance rénale
Chirurgie autre qu'un pontage coronaire
Facteurs de risque en cas de chirurgie thoracique
Pneumonectomie ou résection pulmonaire étendue
Procédures dans lesquelles les complications hémorragiques ont des conséquences graves
Craniotomie
Chirurgie rachidienne
Traumatisme médullaire
Reconstruction par lambeau libre
ACCP : American College of Chest Physicians.

Moyens de prévention

Dépistage écho-Doppler

Le dépistage écho-Doppler de thromboses veineuses profondes (TVP) asymptomatiques n'est pas un moyen de prévention proposé pour tenter de réduire l'incidence des événements symptomatiques. Il est l'objet d'une recommandation forte de l'ACCP 2012 [6, 8] comme de la SFAR [2,

10] pour ne pas être effectué dans quel que groupe chirurgical que ce soit : en orthopédie (grade 1A), en chirurgie abdominopelvienne (grade 2C), ou dans les traumatismes crâniens et blessures médullaires (grade 2C).

Des études complémentaires seraient nécessaires pour préciser l'intérêt éventuel de ce dépistage écho-Doppler.

Filtre cave

L'ACCP suggère de ne pas utiliser le filtre cave en prévention primaire même en cas de risque hémorragique ou de contre-indication à la prévention médicamenteuse ou mécanique, que ce soit en chirurgie orthopédique, en chirurgie générale et abdominopelvienne (grade 2C) [8, 6] ou en chirurgie bariatrique [10].

Il est suggéré par la SFAR d'utiliser un filtre temporaire en polytraumatologie, en cas de contre-indication aux antithrombotiques et aux moyens mécaniques, sous réserve de prévoir d'emblée son retrait à distance du traumatisme [10].

Méthodes physiques/mécaniques

Les thérapeutiques par méthodes physiques/mécaniques sont la compression élastique par bas/chaussettes et la compression mécanique pneumatique intermittente. Leur objectif est d'augmenter la vitesse du retour veineux et de réduire la stase veineuse.

Le lever précoce, les exercices musculaires, réalisés plusieurs fois par jour chez des patients alités ou au fauteuil, et la surélévation des pieds du lit ont le même objectif. Une mobilisation très précoce, avant la 24^e heure, réduit l'incidence de TVP en écho-Doppler comparé à un lever plus tardif dans une cohorte historique de patients au décours d'arthroplastie de genou [11].

Ces méthodes sont particulièrement indiquées en cas de contre-indication au traitement anticoagulant du fait d'un risque hémorragique élevé. Leur association aux traitements préventifs médicamenteux est synergique. Elle est proposée en cas de risque thrombo-embolique élevé dans toutes les chirurgies.

Compression élastique

Elle repose sur les bas/chaussettes « antithrombose » délivrant une compression dégressive légère (10 à 18 mmHg à la cheville). Certaines équipes les remplacent par des chaussettes de classe 2 française (15 à 20 mmHg à la cheville) à guipage coton ou fil d'Écosse. Aucune étude probante n'a relevé de différence significative d'efficacité entre les deux hauteurs, chaussettes ou bas cuisse. Le choix entre chaussettes et bas cuisse est donc fonction de la préférence du patient, des difficultés de pose et du coût [12].

Résultats

Une revue Cochrane [13] a recensé toutes les études randomisées concernant la compression dégressive en chirurgie et en médecine. L'analyse a distingué deux groupes d'études :

- groupe 1 : compression élastique ou non, sans thromboprophylaxie médicamenteuse associée, avec huit études randomisées, 887 patients et plusieurs spécialités (chirurgie générale, orthopédie, gynécologie et neurochirurgie) ;

- groupe 2 : compression élastique ou non, chez des patients bénéficiant d'une thromboprophylaxie médicamenteuse, avec dix études randomisées, 576 patients, plusieurs spécialités (chirurgie générale, orthopédie et médecine) et plusieurs prophylaxies (dextrans, héparines de bas poids moléculaire, aspirine).

La réduction du risque, évaluée le plus souvent sur les taux de TVP diagnostiquées par test au fibrinogène marqué, est significative dans les deux groupes (OR = 0,35, IC95 % : 0,26–0,47, et OR = 0,25, IC95 % : 0,17–0,36). Ce travail a conclu à l'efficacité de la compression élastique par chaussettes chez les patients hospitalisés en particulier en chirurgie, surtout lorsqu'elle est associée à une prophylaxie médicamenteuse.

Ces résultats sont cependant discutés car obtenus à partir d'études hétérogènes, à petits effectifs, avec des biais possibles, sans aveugle, ni standards établis concernant les tailles, pressions et caractéristiques des bas. Ces résultats positifs en milieu chirurgical n'ont pas été retrouvés en milieu médical, dans une vaste étude récente multicentrique randomisée ayant testé en aveugle des bas cuisse face à un groupe contrôle, sur plus de 2 518 patients, hospitalisés pour un accident vasculaire cérébral. Les taux de TVP diagnostiquées par écho-Doppler ont été respectivement de 10,0 % (126/1 256) *versus* 10,5 % (133/1 262). En revanche les complications cutanées ont été significativement plus nombreuses dans le groupe traité, 5 % (64/1 256) *versus* 1 % (16/1 262) [14].

Recommandations

- Dans les recommandations de la SFAR [2, 10], la compression élastique est proposée comme traitement adjuvant du traitement médicamenteux.
- Dans celles de l'ACCP, elle est suggérée (grade 2C) pour la chirurgie générale abdominopelvienne, en association avec un traitement médicamenteux.

Compression pneumatique intermittente

Une pompe électrique propulse de l'air comprimé de façon intermittente dans des brassards pneumatiques placés autour de la cuisse et du mollet, ou sous la voûte plantaire. Les niveaux de pression et la durée des cycles de compression/relaxation sont programmables.

Résultats

En 2005, le Health Technology Assessment a effectué une revue de la littérature sur 19 études (2 255 patients) ayant évalué la compression pneumatique intermittente (CPI) en monothérapie. La réduction du risque de MTEV était d'environ deux tiers mais avec une grande hétérogénéité des résultats [15].

En 2008 le groupe Cochrane a publié une méta-analyse des études ayant évalué la prévention combinée associant CPI et prophylaxie médicamenteuse chez des patients à risque élevé [16]. Onze études (7 431 patients) ont été sélectionnées, dont six randomisées. Comparée à la seule CPI ou à la seule prophylaxie médicamenteuse, l'association de la CPI à la thromboprophylaxie médicamenteuse a réduit significativement l'incidence des événements thrombo-emboliques symptomatiques de 3 à 1 % (OR = 0,39; IC95 % : 0,25–0,63) et de la TVP de 4 à 1 % (OR = 0,43; IC95 % : 0,24–0,76) [16].

Ces résultats incitent à l'usage de méthodes combinées chez les patients à risque élevé [16].

Recommandations

Dans les recommandations de l'ACCP 2012 [6, 8] comme dans celles de la SFAR [2, 10], il est conseillé (grade 2C) d'utiliser les seuls moyens mécaniques, en choisissant la CPI plutôt que les chaussettes élastiques, dans deux circonstances :

- en cas de risque thrombo-embolique faible à modéré (score de Caprini à 0, score de Rogers < 7);
- en cas de risque hémorragique élevé, quel que soit le niveau de risque thrombo-embolique, modéré ou élevé.

En revanche, il est conseillé (grade 2C) d'utiliser la CPI en association avec une prophylaxie médicamenteuse en cas de risque thrombo-embolique élevé sans risque hémorragique associé.

Les experts de l'ACCP ajoutent deux remarques : (i) privilégier des appareils portables sur batterie, capables de calculer la durée d'utilisation; (ii) s'efforcer d'obtenir une durée d'application prolongée du dispositif durant 18 heures par jour.

Moyens médicamenteux

Aspirine

Résultats

L'efficacité de l'aspirine avait été testée dans plusieurs études anciennes présentant de nombreuses faiblesses méthodologiques. Une méta-analyse avait rapporté une réduction du nombre des embolies pulmonaires et thromboses veineuses dans plusieurs groupes à risque élevé, en particulier en chirurgie orthopédique [17]. Mais c'est l'étude PEP, multicentrique, aspirine 160 mg/j *versus* placebo, qui a montré sur 13 356 fractures de hanche et 4 088 prothèses de hanche ou genou le bénéfice le plus net, avec une réduction de 36 % (IC95 % : 19–50; p = 0,0003) des taux d'événements thrombo-emboliques symptomatiques (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire), passant de 2,5 % (165/6 677) dans le groupe placebo à 1,6 % (105/6 679) dans le groupe traité [18].

Recommandations

L'aspirine est désormais proposée par les dernières recommandations de l'ACCP 2012 en chirurgie orthopédique majeure, en prévention de la MTEV, au même titre que les traitements anticoagulants (grade 1B) et malgré la forte opposition d'un des membres du groupe d'experts [8]. Il est cependant suggéré de lui préférer les héparines de haut poids moléculaire (HBPM) (grade 2C).

L'aspirine est également proposée par l'ACCP en chirurgie générale ou abdominopelvienne en cas de contre-indication à l'héparine ou aux HBPM (grade 2C).

En revanche, comme seule thromboprophylaxie médicamenteuse, elle n'est pas recommandée par la SFAR, que ce soit en chirurgie digestive ou orthopédique majeure [2, 10].

Si, en Amérique du Nord, la place de l'aspirine dans la prophylaxie reste l'objet de débats, il n'en est pas de même en Europe où l'aspirine n'est pas recommandée en première intention.

Anticoagulants

Les molécules disponibles avec les posologies et les délais d'administration pour la première administration postopératoire figurent dans le [tableau 6.7](#). Les antivitamines K et l'aspirine n'y figurent pas, bien que proposés par l'ACCP, car ils ne font pas partie du panel thérapeutique proposé par la SFAR (exception pour les antivitamines K en chirurgie gynécologique). Ils ne sont habituellement pas utilisés en France dans cette indication de prévention en chirurgie du fait de leurs nombreuses interférences médicamenteuses et alimentaires et d'une majoration parfois importante du risque hémorragique [19, 20].

L'héparine non fractionnée à faible dose en deux injections par jour et les HBPM en une injection par jour sont proposées dans toutes les chirurgies.

Le fondaparinux est proposé par l'ACCP et par la SFAR en chirurgie orthopédique majeure (grade 1B), en particulier en durée prolongée dans les fractures de hanche (grade 1B), grâce à une étude *versus* placebo [21]. Il est également utilisable en chirurgie générale ou abdominopelvienne en cas de contre-indication aux héparines et en l'absence de risque hémorragique élevé (grade 2C). La SFAR propose le fondaparinux au même titre que les HBPM dans les chirurgies digestives lourdes ou carcinologiques, car dans ce sous-groupe, il s'est montré plus efficace que la daltéparine [22].

Les anticoagulants oraux directs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban), en revanche, ne sont autorisés actuellement que dans les arthroplasties de hanche et de genou (grade 1B). Ces deux indications chirurgicales bénéficient en effet du fait qu'elles sont le terrain de choix des études testant l'efficacité des nouveaux antithrombotiques en vue des autorisations de mise sur le marché. L'ACCP suggère toutefois, dans ces indications, de préférer les HBPM aux molécules alternatives proposées, avec le grade 2B pour les HBPM face au fondaparinux et aux anticoagulants oraux directs, et avec le grade 2C pour les HBPM face aux antivitamines K à dose ajustée ou à l'aspirine [8].

Prévention de la maladie thrombo-embolique par type de chirurgie

Pour chaque type de chirurgie sont présentés les niveaux de risque thrombo-embolique liés et le risque hémorragique de base exprimé par le taux d'hémorragies majeures attendu en l'absence de prophylaxie médicamenteuse. Les recommandations ou suggestions de l'ACCP et de la SFAR sont présentées avec les délais d'administration en postopératoire et les durées de traitement proposées.

Tableau 6.7 Antithrombotiques : modes d'administration et posologies en fonction du risque thrombotique et délais d'administration en fonction de la molécule (d'après SFAR [2]).

	Risque modéré	Risque élevé
Héparine non fractionnée	À J0 : à partir de + 8 heures	À J0 : à partir de + 8 heures
Héparine calcique (Calciparine®)	2 inj. SC/j de 5000 UI	3 inj. SC/j de 5000 UI
Héparine de bas poids moléculaire	À J0 : à partir de + 12 heures	À J0 : à partir de + 12 heures
Nadroparine calcique (Fraxiparine®)	1 inj. SC/j de 2800 UI	Orthopédie : 1 inj. SC/j de 1 860–3 700 UI selon le poids en préopératoire et jusqu'à J3, puis 2800–5600 UI selon le poids à partir de J4
Énoxaparine (Lovenox®)	1 inj. SC/j de 2000 UI	1 inj. SC/j de 4000 UI
Daltéparine sodique (Fragmine®)	1 inj. SC/j de 2500 UI	1 inj. SC/j de 5000 UI
Tinzaparine (Innohep®)	1 inj. SC/j de 2500 UI	1 inj. SC/j de 4500 UI
Dérivé d'héparine injectable (anti-Xa direct)	Chirurgie générale ou abdominopelvienne	Orthopédie : prothèse de hanche ou genou et fracture de hanche
Fondaparinux (Arixtra®)	1 inj. SC/j de 2,5 mg À J0 : à partir de + 6-8 heures	1 inj. SC/j 2,5 mg/j À J0 : à partir de + 6-8 heures
Anticoagulants oraux directs		Orthopédie : prothèse de hanche ou genou
Dabigatran (Pradaxa®)		220 mg/j (2 cp à 110 mg) en une prise ou 150 mg/j (2 cp à 75 mg) en une prise, si > 75 ans ou poids < 50 kg À J0 : ½ dose, à partir de + 1-4 heures
Rivaroxaban (Xarelto®)		10 mg/j (1 cp à 10 mg) en une prise À J0 : à partir de + 6-8 heures
Apixaban (Eliquis®)		5 mg/j (2,5 mg deux fois par jour) en deux prises À J0 : à partir de + 12-18 heures

cp : comprimé; inj. : injection; J : jour; SC : sous-cutané; SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation.

C'est cependant, in fine, le praticien qui, au cas par cas, prendra la décision de traitement préventif, en combinant pour chaque patient le risque thrombo-embolique lié à la chirurgie additionné à celui lié au patient, et en l'opposant au risque hémorragique lié au patient additionné à celui lié au geste chirurgical.

Orthopédie et traumatologie

Ce groupe comprend la chirurgie orthopédique majeure (prothèse totale de hanche ou de genou, fracture de hanche) et la traumatologie.

Niveaux de risque thrombo-embolique et hémorragique

Les niveaux de risque thrombo-embolique pour les divers gestes chirurgicaux, en l'absence de thromboprophylaxie, sont présentés dans le [tableau 6.8](#).

Le risque d'hémorragie majeure lié à cette chirurgie est estimé par l'ACCP à 1,5 % [6].

Prothèse totale de hanche, prothèse totale de genou

L'ACCP propose huit moyens médicamenteux [8] : les HBPM, le fondaparinux, l'apixaban, le dabigatran, le rivaroxaban, l'héparine non fractionnée à faible dose, les antivitamines K à dose ajustée et l'aspirine (tous sont de grade 1B). La CPI est également une option (grade 1C). La préférence est toutefois donnée aux HBPM sur le fondaparinux ou les anticoagulants oraux directs ou l'héparine non fractionnée (grade 2B), et sur les antivitamines K ou l'aspirine (grade 2C).

Il est suggéré d'associer antithrombotique et méthodes physiques durant l'hospitalisation (grade 2C). En cas de risque hémorragique, il est conseillé de n'utiliser que les méthodes physiques (grade 2C).

La SFAR [2, 10] ne recommande en première intention ni l'héparine non fractionnée, ni les antivitamines K, ni l'aspirine. Elle ne propose que cinq moyens médicamenteux : les HBPM à dose élevée (traitement de référence), le fondaparinux, le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban. Elle ne propose pas les moyens mécaniques en première intention mais seulement en cas de contre-indication aux traitements médicamenteux, ou en association aux antithrombotiques et sous réserve d'une surveillance de l'observance.

Pour des patients de plus de 75 ans et pour des patients insuffisants rénaux modérés, elle suggère d'utiliser le dabigatran à la dose de 150 mg/j plutôt que 220 mg/j.

En cas de risque hémorragique, elle suggère de ne pas utiliser le fondaparinux ni le rivaroxaban.

En cas de risque thrombo-embolique surajouté, elle suggère d'utiliser l'apixaban ou le rivaroxaban.

Délais d'administration postopératoire et durée des traitements

Les HBPM peuvent être débutées aussi bien 12 heures avant que 12 heures après la chirurgie (grade 1B) [8]. Un début des HBPM en postopératoire est suggéré comme préférable à un début pré- ou péri-opératoire, en particulier en cas de recours aux techniques d'anesthésie locorégionale [10].

Les horaires de mise en route recommandés par la SFAR en postopératoire sont les suivants :

- HBPM : > 12 heures ;
- fondaparinux : > 8 heures et < 18 heures ;
- dabigatran : > 1 heure et < 8 heures ;
- rivaroxaban : > 6 heures et < 10 heures ;
- apixaban : > 12 heures et < 24 heures (en deux prises).

Les durées de traitement recommandées pour l'ACCP comme pour la SFAR sont de 35 jours pour la prothèse totale de hanche et d'au moins 14 jours pour la prothèse totale de genou avec une suggestion seulement (grade 2B) pour prolonger dans cette indication jusqu'à 35 jours [2, 8, 10].

Fracture de hanche

L'ACCP [8] propose cinq moyens médicamenteux : HBPM, fondaparinux, héparine non fractionnée à faible dose, antivitamines K à dose ajustée, aspirine (tous grade 1B), ou la CPI (grade 1C).

La préférence est toutefois donnée aux HBPM sur le fondaparinux, les anticoagulants oraux directs ou l'héparine non fractionnée (grade 2B), et sur les antivitamines K ou l'aspirine (grade 2C).

La SFAR [2, 10] ne recommande en première intention ni l'héparine non fractionnée, ni les antivitamines K, ni l'aspirine, et propose deux moyens médicamenteux : les HBPM et le fondaparinux. En cas de facteur de risque hémorragique (par exemple insuffisance rénale modérée), elle suggère d'utiliser plutôt une HBPM.

Délais d'administration et durées de traitement

Si l'intervention est différée de plus de 12 heures, la SFAR recommande de commencer les HBPM dès l'arrivée du patient, en respectant un délai d'au moins 12 heures, idéalement 24 heures, entre la dernière injection d'HBPM et la chirurgie.

La durée de traitement est d'au moins 10 à 14 jours ; l'ACCP suggère (grade 2B) et la SFAR recommande de la prolonger jusqu'à 35 jours.

Tableau 6.8 Taux observés sans thromboprophylaxie (d'après SFAR [2]).

Niveau de risque thrombo-embolique	TVP totales	TVP proximales	MTEV symptomatique
Faible (ligamentoplastie de genou croisé antérieur, arthroscopie)	< 10 %		< 1 %
Modéré (fracture ou lésion ligamentaire aux étages tibia/fibula, cheville et pied)	Environ 15 %	< 5 %	< 1 %
Potentiellement élevé (polytraumatisé)	15–60 %		< 5 %
Élevé (prothèse totale de hanche/genou, fracture de hanche)	Environ 50 %	> 15 %	> 5 %

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Autres procédures en orthopédie

Pour les arthroscopies simples, ménisectomies, chirurgies du pied, ablations de matériel, la SFAR suggère de ne pas utiliser de prophylaxie médicamenteuse sauf en cas de risque patient surajouté.

Pour les traumatismes de jambe (fractures sous-gonales ou ruptures tendineuses/ligamentaires ou cartilagineuses) avec immobilisation, l'ACCP suggère de ne pas utiliser de prophylaxie en l'absence de risque patient surajouté (grade 2C) [8]. En revanche, pour les fractures de jambe/cheville, rupture de tendon d'Achille, plâtre et ligamentoplastie, la SFAR recommande les HBPM et suggère leur prolongation jusqu'à reprise de l'appui plantaire [2, 10].

Pour les traumatismes sévères et, par analogie, pour les fractures articulaires du genou, les HBPM sont le traitement de référence recommandé par la SFAR. Les faibles doses d'héparine non fractionnée ne sont pas recommandées. Il est suggéré de commencer les HBPM dans les 36 heures suivant l'admission. En cas de risque hémorragique, la CPI est recommandée si applicable. En dernier recours, en cas de contre-indication aux HBPM et à la CPI, une interruption partielle de la veine cave inférieure par filtre temporaire est suggérée [2, 10].

La durée du traitement par HBPM ne devrait alors pas dépasser 10 jours [2, 10].

Chirurgie générale et abdominopelvienne (digestive, urologique, gynécologique)

Pour l'ACCP, ce groupe comprend, outre la chirurgie du sein et du cou (thyroïde et parathyroïdes), les chirurgies digestive,

urologique et gynécologique. La SFAR, en revanche, a traité séparément ces trois types de chirurgie et a isolé la chirurgie bariatrique. La chirurgie du cou est traitée par la SFAR avec la chirurgie de la tête et du rachis, et celle du sein avec la chirurgie gynécologique et la chirurgie plastique et reconstructive.

Niveaux de risque thrombo-embolique et hémorragique

Les niveaux de risque thrombo-embolique de chaque type de chirurgie, tels qu'estimés par la SFAR en l'absence de thromboprophylaxie, figurent au [tableau 6.9](#).

Le risque d'hémorragie majeure lié à cette chirurgie est évalué par l'ACCP à 1,2 % [6].

Recommandations de l'ACCP [6]

Pour la chirurgie à risque thrombo-embolique faible, l'ACCP recommande de ne pas utiliser une prophylaxie autre que la déambulation précoce.

Pour le risque thrombo-embolique modéré, sans risque hémorragique associé, elle suggère d'utiliser les HBPM ou l'héparine non fractionnée à faible dose (grade 2B) ou la CPI (grade 2C). Trois des sept experts auraient souhaité une recommandation (grade 1B) plutôt qu'une simple suggestion en faveur du traitement médicamenteux. En cas de risque de complications hémorragiques majeures, contre-indiquant le traitement antithrombotique, l'utilisation de la CPI est suggérée (grade 2C).

Pour la chirurgie à risque thrombo-embolique élevé sans risque hémorragique associé, elle recommande les HBPM ou l'héparine non fractionnée à faible dose (grade

Tableau 6.9 Taux observés sans thromboprophylaxie (d'après SFAR [2]).

Niveau de risque thrombo-embolique	TVP totales	TVP proximales	MTEV symptomatique
Chirurgie générale et digestive			
Faible (varices, appendice, vésicule non inflammatoire, proctologie, chirurgie pariétale, mastectomie)	1,5 %		0–0,3 %
Modéré (dissection étendue/hémorragique, durée anormalement prolongée, urgences)			0,1–0,6 %
Élevé (chirurgie abdominale majeure : foie, pancréas, côlon, maladie inflammatoire ou cancéreuse du tractus digestif)	30–45 %	3–8 %	1,5–6 %
Urologie			
Faible (chirurgie du rein par voie percutanée, de surrénale, de l'uretère, endoscopique de vessie ou prostate, chirurgie de l'incontinence par voie périnéale, des testicules et de l'urètre)	4–29 %		0,1–0,8 %
Élevé (chirurgie ouverte du rein, du bas appareil, transplantation rénale, curage ganglionnaire)		5–30 %	1–10 %
Gynécologie			
Risque faible (interruption volontaire de grossesse, curetage, conisation, hystérectomie opératoire, ponction d'ovocytes, bandelette sous-urétrale, coelioscopie diagnostique ou opératoire <60 min, chirurgie bénigne du sein)	<5 %		
Risque modéré (hystérectomie vaginale ou par coelioscopie <60 min, chirurgie carcinologique du sein, laparotomie exploratrice)	5–20 %		
Risque élevé (hystérectomie par voie haute, chirurgie du prolapsus, chirurgie carcinologique d'utérus ou d'ovaire)	20–40 %		

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation ; TVP : thrombose veineuse profonde.

1B) et suggère d'y associer des chaussettes élastiques ou la CPI (grade 2C). À défaut de pouvoir bénéficier de ces antithrombotiques, l'aspirine à petite dose ou le fondaparinux sont suggérés (grade 2C). En cas de risque de complications hémorragiques majeures postopératoires, contre-indiquant le traitement antithrombotique, l'utilisation de la CPI est suggérée (grade 2C) jusqu'à diminution du risque hémorragique et reprise de la prophylaxie médicamenteuse.

Recommandations de la SFAR [2, 10]

Chirurgie digestive

Pour la chirurgie digestive à risque thrombo-embolique faible, sans risque patient surajouté, aucune prophylaxie médicamenteuse n'est à envisager ; seules les chaussettes de compression « pourraient » être indiquées.

Pour le risque modéré, une prophylaxie par HBPM à dose modérée ou par héparine à faible dose pourrait être proposée.

Pour le risque élevé, les HBPM à dose prophylactique élevée sont recommandées en première intention en l'absence d'insuffisance rénale, pour des raisons d'efficacité, de tolérance et de maniabilité. L'aspirine et les anti-vitamines K ne sont pas recommandés. Les chaussettes élastiques sont recommandées en cas de contre-indication aux antithrombotiques, ou en association avec le traitement médicamenteux.

En cas de chirurgie abdominale carcinologique, les HBPM à posologie prophylactique élevée ou le fondaparinux à la dose de 2,5 mg/j sont recommandés, associées aux chaussettes élastiques.

Chirurgie urologique

Une thrombo-prophylaxie n'est pas recommandée en l'absence de facteurs de risque patient surajoutés chez les patients à risque thrombo-embolique faible (chirurgie endo-urologique du bas ou du haut appareil).

Une thrombo-prophylaxie est recommandée pour la chirurgie ouverte du petit bassin, néphrectomie et transplantation rénale.

Chirurgie gynécologique

Pour la chirurgie à risque thrombo-embolique faible, les chaussettes élastiques sont proposées.

Pour la chirurgie à risque modéré sont proposées une prophylaxie par héparine non fractionnée ou par HBPM

à doses modérées ou des chaussettes élastiques. Les anti-vitamines K ont fait preuve d'une efficacité et d'une sécurité identiques à celle de l'héparine non fractionnée.

En cas de risque élevé, les HBPM à dose élevée sont le traitement de référence du fait de leur facilité d'emploi. Les méthodes physiques, en particulier la CPI, sont une alternative en cas de risque hémorragique contre-indiquant une prophylaxie médicamenteuse.

Délais d'administration et durées de traitement

Il n'y a pas eu d'études spécifiques comparant une première injection, 2 à 12 heures avant la chirurgie, *versus* une mise en route postopératoire. Une mise en route postopératoire est privilégiée en cas de recours à une anesthésie locorégionale.

La durée habituelle de la prophylaxie médicamenteuse pour ces divers types de chirurgie est de 7 à 10 jours, voire 7 à 14 jours en chirurgie gynécologique.

En cas de chirurgie abdominale majeure carcinologique, l'ACCP et la SFAR recommandent de prolonger la prophylaxie durant 4 semaines (grade 1B).

Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique est considérée plutôt à risque élevé [2, 6]. L'absence d'études randomisées ou contrôlées ne permet pas de faire des recommandations spécifiques. C'est pourquoi l'ACCP l'assimile par défaut à la chirurgie abdominopelvienne.

La SFAR suggère d'utiliser les HBPM en deux injections par jour éventuellement associées à la CPI et d'augmenter les doses avec le poids sans dépasser 10 000 UI anti-Xa/j, pour une durée de 10 jours par analogie à la chirurgie digestive.

Chirurgie de la tête, du rachis et du cou

Ce groupe comprend la neurochirurgie intracrânienne, la chirurgie du rachis, les traumatismes médullaires et la chirurgie ORL et maxillofaciale.

Niveaux de risque thrombo-embolique et hémorragique

Les niveaux de risque thrombo-embolique par type de chirurgie figurent au [tableau 6.10](#). Le risque est faible en ORL et chirurgie maxillofaciale (classées et analysées en chirurgie

Tableau 6.10 Taux observés sans thromboprophylaxie (d'après SFAR [2]).

Niveau de risque thrombo-embolique	TVP totales	MTEV symptomatique
Risque faible (chirurgie ORL ou maxillofaciale, chirurgie mineure du rachis : hernie discale, laminectomie sur un ou deux niveaux)		<1 %
Risque modéré (chirurgie majeure du rachis : ostéosynthèse, laminectomie étendue)	15 %	0,3–2,2 %
Risque élevé (chirurgie intracrânienne, traumatisme médullaire, chirurgie majeure du rachis)	20 à 35 % (chirurgie endocrânienne) 81 % (traumatisme médullaire avec déficit neurologique complet)	2,3 à 6 % (chirurgie endocrânienne) 12–23 % (traumatisme médullaire avec déficit neurologique complet)

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation ; TVP : thrombose veineuse profonde.

générale par l'ACCP). Il est globalement élevé en neurochirurgie, et encore aggravé en cas de déficit neurologique, de tumeur maligne, de méningiome ou de chirurgie de plus de 4 heures, d'âge supérieur à 60 ans ou de chimiothérapie.

L'ACCP [6] évalue le risque résiduel d'événement thrombo-embolique symptomatique des traumatismes crâniens, malgré une prophylaxie instituée dans les 24 à 48 heures, de 1 à 7,6 %. Ce risque atteint 15 % si la mise en place de la prophylaxie est retardée de plus de 48 heures. En cas de blessure médullaire, l'ACCP estime ce risque thrombo-embolique entre 8 et 10 %.

Le risque d'hémorragie majeure pour la chirurgie endocrânienne sans prophylaxie est compris entre 1 et 2 % [2]. Il est estimé à 1,1 % pour l'ACCP [6]. Pour la chirurgie du rachis, il est évalué à moins de 0,5 %, mais ce risque est potentiellement très grave [6]. Dans les traumatismes crâniens ou médullaires, le risque de base pour les hémorragies majeures d'après l'ACCP est d'au moins 0,7 % [6].

Recommandations de l'ACCP [6]

En chirurgie endocrânienne et en chirurgie du rachis, l'ACCP suggère d'utiliser les méthodes physiques et de préférence la CPI (grade 2C) ou une prophylaxie médicamenteuse par héparine non fractionnée à faible dose ou par HBPM. Pour les patients à risque thrombo-embolique très élevé (cancer sous-jacent ou voie d'abord rachidienne antéro-postérieure), elle suggère (grade 2C) d'associer les deux méthodes dès que le risque hémorragique s'est réduit.

Pour les traumatismes médullaires, elle suggère d'associer méthodes physiques et médicamenteuses (grade 2C). En cas de contre-indication à l'héparine à faible dose ou aux HBPM, elle suggère d'utiliser la CPI (grade 2C) et d'ajouter dès que possible une prophylaxie médicamenteuse par HBPM ou par héparine non fractionnée à faible dose.

Recommandations de la SFAR [2]

Les quelques recommandations sont toutes de niveau faible du fait d'un trop petit nombre d'études.

Chez les traumatisés crâniens, le rapport risque/bénéfice d'une prophylaxie héparinique est mal évalué. En l'absence d'hémorragie intracrânienne, une prophylaxie par HBPM peut être débutée dans les cinq premiers jours.

En neurochirurgie, l'intérêt d'une prophylaxie par méthodes mécaniques ou HBPM est démontré. La prophylaxie antithrombotique ne semble pas augmenter significativement le risque hémorragique.

Dans la chirurgie mineure du rachis, en l'absence de facteur de risque surajouté, une prophylaxie systématique semble inutile. Dans la chirurgie majeure du rachis, en particulier lombaire, une prophylaxie par HBPM est recommandée.

Pour les traumatismes médullaires, les HBPM associées à un moyen mécanique peuvent être recommandées.

En chirurgie ORL et maxillofaciale, en l'absence de facteur de risque surajouté, une prophylaxie médicamenteuse n'est pas recommandée. En revanche, en cas de chirurgie carcinologique, malgré l'absence d'études dans ce domaine et en raison de la durée de la chirurgie et du terrain, une prophylaxie est licite, par exemple, par HBPM débutée en postopératoire.

Délais d'administration et durées de traitement

En cas de traumatisme crânien avec hémorragie intracrânienne à risque de majoration, la prophylaxie est à débiter après le cinquième jour en fonction de l'évolution du risque hémorragique.

En chirurgie du rachis ou de traumatisme médullaire, un délai d'au moins 24 heures est à respecter avant la mise en route de la prophylaxie médicamenteuse.

La durée de la prophylaxie est de 7 à 10 jours en neurochirurgie. En cas de déficit neurologique, elle doit s'étendre jusqu'à reprise de la déambulation ou être de trois mois en l'absence de facteur de risque surajouté.

Chirurgie cardiaque, vasculaire et thoracique

Niveaux de risque thrombo-embolique et hémorragique

Le risque thrombo-embolique est mal évalué en chirurgie cardiaque et thoracique. Il est estimé modéré, sauf risque patient surajouté. Sont classés en risque élevé les pontages aortocoronaires, les pneumonectomies étendues par thoracotomie ou par thoracoscopie, les œsophagectomies, la chirurgie aortique et la cure d'anévrisme aortique (tableau 6.11).

Le risque d'hémorragie majeure lié à cette chirurgie est également mal évalué, en particulier au décours de pneumonectomies (allant de 0,5 à 5 %) [6]. En chirurgie vasculaire, il a été assimilé à celui de 1,2 % retenu pour la chirurgie abdominopelvienne. En chirurgie cardiaque, il est plus élevé, atteignant 4,7 % dans quatre études citées par l'ACCP 2012, et encore augmenté pour les patients traités par antiplaquetaires dans les trois jours précédant l'acte chirurgical [6].

Tableau 6.11 Taux observés sans thromboprophylaxie (d'après SFAR 2011 [10]).

Niveau de risque thrombo-embolique	TVP totales	TVP proximales	MTEV symptomatique
Risque faible (médiastinoscopie)			
Risque modéré (ensemble de chirurgie cardiaque et thoracique)	20–27 % (test au fibrinogène marqué)	3 %	0,6 %
Risque élevé (pontage aortocoronaire, pneumonectomie étendue, œsophagectomie, chirurgie d'aorte abdominale, cure d'anévrisme aortique endovasculaire)	4–22 %		3–9 %

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation ; TVP : thrombose veineuse profonde.

Recommandations de l'ACCP

Les recommandations dans cette chirurgie ne sont pas formelles, car mal étayées du fait d'un trop petit nombre d'études.

Pour la chirurgie cardiaque non compliquée, c'est la CPI qui est suggérée (grade 2C). En cas d'une prolongation d'hospitalisation qui serait liée à des complications non hémorragiques, il est suggéré d'y ajouter une héparine non fractionnée à faible dose ou une HBPM (grade 2C).

Pour la chirurgie thoracique à risque thrombo-embolique modéré et sans risque de complication hémorragique majeure, il est suggéré (grade 2C) – mais recommandé (grade 1B) par trois des auteurs – d'utiliser l'héparine non fractionnée à faible dose ou une HBPM. La CPI est suggérée (grade 2C).

Pour la chirurgie thoracique à risque thrombo-embolique élevé, sans risque de complication hémorragique majeure postopératoire, il est « suggéré » (curieusement avec un grade 1B) d'utiliser l'héparine non fractionnée à faible dose ou une HBPM, et d'y associer des chaussettes élastiques ou la CPI (grade 2C).

En cas de risque hémorragique, il est suggéré d'utiliser les méthodes mécaniques, en particulier la CPI, jusqu'à réduction du risque hémorragique et reprise de la prophylaxie médicamenteuse (grade 2C).

Recommandations de la SFAR

Dans la chirurgie des pontages aortocoronaires, une prophylaxie médicamenteuse est recommandée (avec un faible niveau de preuve), par HBPM ou héparine non fractionnée, en intraveineux continu ou en sous-cutané à dose ajustée (temps de céphaline activé $\times 1,1$ à $1,5$). Associer la CPI pourrait en augmenter l'efficacité.

En remplacement valvulaire, l'indication du traitement antithrombotique pour prévenir la thrombose de valve recouvre et dépasse l'objectif de prévention de la MTEV.

En chirurgie thoracique et vasculaire, une prophylaxie par HBPM ou par héparine non fractionnée en intraveineux continu ou en sous-cutané est recommandée.

Il n'y a pas de consensus concernant les posologies, les durées ou les délais de mise en place.

Chirurgie plastique et esthétique [10]

Niveaux de risque thrombo-embolique et hémorragique

Ces niveaux de risque globalement faibles sont mal documentés (tableau 6.12).

Recommandations de la SFAR [10]

Dans cette chirurgie, une prophylaxie mécanique systématique (chaussettes élastiques ou CPI) est suggérée.

Pour un lifting, une prophylaxie médicamenteuse n'est pas recommandée.

Pour les dermolipectomies et lipo-aspirations, y compris chez les patients à risque de saignement postopératoire, une prophylaxie médicamenteuse par HBPM est suggérée.

Pour les abdominoplasties, une prophylaxie par HBPM à posologie prophylactique élevée est recommandée, associée à une méthode mécanique. Une mise en place des chaussettes de compression est recommandée en préopératoire dès l'arrivée au bloc opératoire.

Tableau 6.12 Taux observés sans prophylaxie (d'après SFAR [2]).

Niveau de risque thrombo-embolique	TVP symptomatique	Embolie pulmonaire symptomatique
Faible (lifting, chirurgie mammaire esthétique de réduction ou prothèse)	0,01–0,35 %	0,1–0,14 %
Modéré (lipo-aspiration, dermo-lipectomie, chirurgie mammaire reconstructrice)	0,03–0,6 %	0,01–1,1 %
Élevé (abdominoplastie)	1,1 %	0,9 %
SFAR : Société française d'anesthésie et de réanimation; TVP : thrombose veineuse profonde.		

La durée recommandée pour la thromboprophylaxie est de 7 à 10 jours.

Références

- [1] Pannucci CJ, Laird S, Dimick JB, et al. A validated risk model to predict 90-day VTE events in postsurgical patients. *Chest* 2014; 145 : 567–73.
- [2] SFAR 2005. Prévention de la maladie thrombo-embolique veineuse péri-opératoire et obstétricale; www.sfar.org.
- [3] Rogers SO, Kilaru RK, Hosokawa P, et al. Multivariable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery : results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007; 204 : 1211–21.
- [4] Caprini JA, Arcelus JJ, Hasty JH, et al. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost* 1991; 17(Suppl. 3) : 304–12.
- [5] Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119(Suppl) : 132S–75S.
- [6] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. American College of Chest Physicians Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl. 2) : e227S–77S.
- [7] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. Executive summary : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl. 2) : 7S–47S.
- [8] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl. 2) : e278S–325S.
- [9] National Institute for Health and Clinical Excellence : Guidance. Venous thromboembolism : reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. Editors National Clinical Guideline Centre – Acute and Chronic Conditions (UK). London : Royal College of Physicians (UK); 2010.
- [10] Samama CM, Gafsou B, Jeandel T, et al. French Society of Anaesthesia and Intensive Care. Guidelines on perioperative venous thromboembolism prophylaxis. Update 2011. Short text. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011; 30 : 947–51.
- [11] Pearse EO, Caldwell BF, Lockwood RJ, et al. Early mobilisation after conventional knee replacement may reduce the risk of postoperative venous thromboembolism. *J Bone Joint Surg Br* 2007; 89 : 316–22.
- [12] Sajid MS, Desai M, Morris RW, et al. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein

- thrombosis in postoperative surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 5, CD007162.
- [13] Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 7, CD001484.
- [14] CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1) : a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373 : 1958–65.
- [15] Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism : systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technology Assessment* 2005; 9 : 1–78.
- [16] Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4, CD005258.
- [17] Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. III : Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Antiplatelet Trialists Collaboration. BMJ* 1994; 308 : 235–46.
- [18] Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin : Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355 : 1295–302.
- [19] Samama CM, Vray M, Barré J, et al. SACRE Study Investigators. Extended venous thromboembolism prophylaxis after total hip replacement : a comparison of low-molecular-weight heparin with oral anticoagulant. *Arch Intern Med* 2002; 162 : 2191–6.
- [20] Mismetti P, Laporte S, Zufferey P, et al. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery with vitamin K antagonists : a meta-analysis. *Thromb Haemost* 2004; 2 : 1058–70.
- [21] Eriksson BI, Lassen MR. PENTasaccharide in Hip-FRActure Surgery Plus Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery : a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163 : 1337–42.
- [22] Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92 : 1212–20.

Clinique de la thrombose veineuse profonde des membres

J. Constans

PLAN DU CHAPITRE

Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs 57

Thrombose veineuse profonde des membres supérieurs 60

Thrombose veineuse profonde des membres inférieurs

La thrombose veineuse profonde (TVP) des membres est fréquemment asymptomatique. Lorsque des signes cliniques sont présents, ils sont peu spécifiques et le diagnostic repose toujours sur le résultat d'examens complémentaires, en particulier l'échographie Doppler [1-4]. Parmi les patients explorés pour suspicion de TVP, certains signes cliniques de TVP classiquement recherchés et enseignés (le signe de Homans et l'érythème) ne sont pas plus fréquents chez les patients dont le diagnostic de TVP est confirmé [5-7]. La douleur, la sensibilité douloureuse ou l'œdème sont à peine plus fréquents en cas de TVP avérée. Les limites de la clinique ont été bien montrées par différentes études avec une sensibilité de 88, 66 et 60 % respectivement pour O'Donnell et al. [5], Molloy et al. [6] et Haeger [7], et une spécificité de 30, 53 et 72 %. Dans une étude rétrospective, Landefeld et al. [8] ont montré sur une série de 354 patients ambulatoires et hospitalisés que cinq données cliniques étaient associées en analyse multivariée au diagnostic de TVP proximale : œdème prenant le godet au-dessus du genou, œdème prenant le godet en dessous du genou, immobilisation récente, cancer et fièvre. Dans ce travail, l'absence de ces cinq items cliniques était associée à une TVP dans moins de 5 % des cas, et la présence de deux ou plus des signes était associée à une TVP proximale dans 46 % des cas. Pour la première fois, la notion de terrain apparaissait au même titre que les données de l'examen clinique [8]. Les études récentes montrent que seulement 20 à 30 % des patients explorés pour suspicion de TVP ont effectivement une TVP [9-11].

Notion de score de probabilité clinique

Par la suite, Wells et al. [3] ont poursuivi dans cette voie en étudiant en analyse multivariée l'association de signes fonctionnels et physiques mais aussi du terrain ou des circonstances de survenue et du diagnostic différentiel. Ils ont montré que l'utilisation d'un score de probabilité clinique améliorait la performance des ultrasons pour le diagnostic de TVP. La suspicion de TVP est toujours une hypothèse clinique, et l'évaluation clinique est habituellement le seul outil dont dispose le médecin qui va décider de demander une exploration ultrasonique. D'autres scores ont été développés selon le même principe que le score de Wells, en partant d'une population donnée pour établir en analyse multivariée l'association entre le diagnostic de TVP et les différents éléments cliniques ou de terrain, et en validant ensuite le score issu de la meilleure combinaison possible de ces éléments sur un nouvel échantillon issu de la même population. L'intérêt de ces scores est qu'ils ont été développés dans des populations différentes et que leurs performances sont plus adaptées à un type particulier de patients. L'établissement d'un score est une démarche consciente ou implicite qui devrait terminer l'évaluation clinique de tout patient suspect de TVP. En effet, la clinique est utile et performante en cas de suspicion de TVP si on attend d'elle ce qu'elle peut apporter, c'est-à-dire non pas la certitude d'un diagnostic mais le calcul d'une probabilité clinique. Dans le cas de la suspicion de TVP, il s'agit même d'une clinique fondée sur des preuves maintenant multiples.

Contexte de survenue et terrain

On conçoit bien que la même symptomatologie, à savoir un œdème et une douleur d'un membre inférieur, n'aura pas du

tout la même signification si elle survient chez un sprinter en plein effort ou chez une personne âgée qui vient d'être opérée d'une prothèse de hanche. De nombreuses circonstances favorisant la TVP, temporaires ou permanentes, peuvent ainsi être identifiées ([tableau 7.1](#)) [12, 13]. Ce type de données dépend particulièrement de la population à laquelle on s'adresse – le cancer est le facteur principal de terrain dans un hôpital universitaire comportant un service de cancérologie alors que dans la même zone géographique, il est rarement présent chez les patients explorés en pratique de ville [9, 10, 12, 13].

- *Parmi les facteurs favorisant temporaires majeurs*, on note la chirurgie orthopédique majeure, en particulier celle du genou ou de la hanche, mais aussi la chirurgie carcinologique. Le risque associé à ces chirurgies est maximal pendant six semaines mais persiste jusqu'à trois mois. Certains événements médicaux aigus sont à risque : infection aiguë, poussées de pathologie inflammatoire digestive ou articulaire, d'insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral. L'alitement (de plus de trois jours), quelle qu'en soit la cause, est aussi une circonstance favorisant temporaire, comme l'immobilisation plâtrée.
- *Parmi les facteurs favorisant temporaires mineurs*, on note un voyage récent de plus de 6 heures notamment en avion, un accouchement récent (de moins de six semaines), un traitement hormonal contraceptif ou substitutif.
- *Parmi les facteurs de risque permanents*, l'âge de plus de 75 ans, le cancer actif, la paralysie d'un membre, une thrombophilie, un antécédent personnel de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) paraissent plus fortement associés au risque de TVP que la surcharge pondérale.

Diagnostic différentiel

Le contexte permet souvent d'évoquer un diagnostic alternatif. Ainsi la survenue au cours d'un effort physique évoque une déchirure musculaire, l'existence d'un érythème et d'une fièvre évoque un érysipèle, une cellulite ou une lymphangite. Un antécédent de tuméfaction ou d'arthropathie du genou évoque une rupture de kyste synovial, et le trajet d'une douleur au membre inférieur une origine radiculaire. Dans une série de 87 patients suspects de TVP dont la phlébographie était normale, les diagnostics retenus étaient une pathologie musculaire (40 %), un œdème sur membre paralysé (9 %), une insuffisance veineuse chronique (8 %), un

lymphœdème (8 %), un kyste synovial (5 %), une pathologie du genou (2 %), une cellulite (3 %), et une cause inconnue dans 26 % des cas [14].

Signes fonctionnels et d'examen clinique

Deux données sont particulièrement évocatrices du diagnostic de TVP des membres inférieurs : le caractère unilatéral des signes cliniques (les TVP bilatérales ou touchant la veine cave inférieure étant très rares) et leur installation rapide. Les signes cliniques correspondent à la mise en tension brutale du système veineux et, dans une moindre mesure, à l'inflammation qui lui fait suite ([tableau 7.2](#)).

- L'*œdème* ([fig. 7.1](#)) résulte de la mise en tension du système veineux. Il siège dans le territoire de drainage de la veine thrombosée. Il prend le godet au début, et peut être plus ou moins massif en fonction du nombre et de l'importance des troncs veineux obstrués. La classique « perte du ballotement du mollet » correspond à la présence de l'œdème mais n'a pas de valeur sémiologique particulière. La mesure de la circonférence des jambes et des cuisses à distance fixe d'un relief osseux (par exemple à 10 cm de l'épine tibiale antérieure pour la jambe) permet de confirmer objectivement l'augmentation de volume du membre inférieur de la jambe et de surveiller sa diminution sous traitement.
- La *douleur* résulte essentiellement de la mise en tension brutale du système veineux. Elle est provoquée par la pression et siège classiquement « le long d'un trajet veineux ». Surtout, cette douleur n'est pas articulaire et ne correspond pas à un trajet radiculaire (sciatique, cruralgie). Son classique déclenchement par la dorsiflexion du pied n'a aucune valeur sémiologique et il ne faut pas le chercher.
- La *collatéralité veineuse superficielle* n'est évaluable qu'en l'absence de varices. Elle se développe pour compenser l'obstruction brutale du réseau veineux profond. Elle est inconstante et parfois difficile à rechercher, et est plus facilement mise en évidence en cas d'obstruction des veines profondes proximales.
- L'*augmentation de chaleur locale* est inconstante. Lorsqu'elle existe, elle est unilatérale. Elle n'est pas spécifique car présente dans tout processus inflammatoire de la région.
- *Troubles de la coloration cutanée* : une coloration cyanique du membre inférieur peut apparaître. Elle ne ressemble

Tableau 7.1 Terrain et circonstances de survenue de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.

Facteurs OR [IC95 %]	Cogo (1994) n = 426	Kahn (1999) n = 271	Constans (2001) n = 273	Constans (2003) n = 444	Gagne (2009) n = 276
Sexe masculin	1,7 [1,4–2]	2,8 [1,5–5,1]	NS	2,0 [1,2–3,3]	
Âge > 60 ans	1,6 [1,3–1,9]			NS	
Cancer	2,4 [1,9–2,8]	NS	4,66 [2,22–9,75]	NS	7,3 [2,4–22,1]
Chirurgie		5,4 [2,2–13,6]	NS	NS	
Alitement		NS	NS	2,9 [1,1–7,9]	
Plâtre, paralysie			3,97 [1,37–11,54]	3,7 [1,1–12]	1,9 [1,0–3,7]

NS : non significatif.

Tableau 7.2 Signes fonctionnels et physiques chez les patients avec ou sans TVP des membres inférieurs.

Signes (%)	Haeger (1969) n = 187 TVP+/TVP-	O'Donnell (1980) n = 153 TVP+/TVP-	Molloy (1982) n = 71 TVP+/TVP-	Kahn (1999) n = 271 TVP+/TVP-	Constans (2001) n = 273 TVP+/TVP-	Constans (2003) n = 444 TVP+/TVP-
Douleur	48/52	51/49	68/32			84/55
Sensibilité	45/40	50/58	61/49	82/78	36/4	65/52
Œdème	22/17	51/40	61/37	78/70		
Œdème avec godet				41/40	44/6	34/17
Augmentation de volume d'un membre					38/20	56/25
Augmentation de volume d'un mollet					48/29	40/20
Homans	18/11	37/40	15/15	52/38		
Érythème	13/20			48/36		
Chaleur				71/49	44/25	23/21
Dilatation veineuse superficielle				29/15	18/4	11/3

TVP : thrombose veineuse profonde.



Fig. 7.1 Thrombose veineuse iliaque gauche. Noter l'augmentation de volume de l'ensemble du membre inférieur gauche et la présence d'un drain de Redon témoignant d'une chirurgie récente (chirurgie digestive carcinologique).

pas à l'érythème franc de l'érysipèle. Une jambe rouge n'est pas due à une TVP.

- *Les signes cliniques en faveur d'un diagnostic différentiel de la TVP* : l'érythème d'une jambe fait évoquer un érysipèle (association à une fièvre), une eczématisation, une cellulite ou une lymphangite. La perception d'une masse dans le creux poplité évoque un kyste synovial ou un anévrisme poplité. Une ecchymose fait évoquer un hématome musculaire. Un signe de Lasègue, une raideur rachidienne ou une contracture musculaire paraverté-



Fig. 7.2 Phlegmatia coerulea avec nécroses cutanées.

brale font évoquer une origine radiculaire à une douleur du membre inférieur.

- Une forme très particulière est la *phlegmatia coerulea* (« phlébite bleue ») qui est le résultat d'une obstruction complète veineuse (réseaux veineux profond et superficiel). Le tableau est celui d'un volumineux membre inférieur cyanique et froid. Il s'agit d'une ischémie d'origine veineuse (flux artériels conservés) survenant le plus souvent sur un terrain fragilisé (cancer notamment). L'évolution locale peut être rapidement défavorable avec apparition de nécroses cutanées (fig. 7.2).

Probabilité clinique et raisonnement diagnostique

Le raisonnement diagnostique est fondé sur le calcul de la probabilité clinique, fondamentale pour la TVP comme

pour l'embolie pulmonaire. La probabilité clinique est particulièrement pertinente pour la TVP pour laquelle il n'existe pas de signe clinique vraiment sensible ni spécifique pour en permettre à lui seul le diagnostic. C'est l'estimation de cette probabilité clinique qui aide à la décision des explorations complémentaires à réaliser et des traitements à mettre immédiatement en œuvre. La notion de probabilité clinique permet de raisonner au sein d'une population dont la prévalence de la TVP est connue, ce qui facilite le calcul des valeurs prédictives positive et négative d'un test. Le calcul de la probabilité clinique de TVP fait toujours intervenir des informations sur le contexte de survenue, sur les signes cliniques et sur la probabilité d'un diagnostic différentiel.

Le premier score de probabilité utilisable a été développé par Wells et al. [3, 15]. Initialement, il s'agissait de déterminer par analyse multivariée la meilleure combinaison d'éléments cliniques et de terrain prédisant le diagnostic de TVP chez 100 patients ambulatoires qui avaient tous eu une phlébographie. Le score a ensuite été validé prospectivement chez 529 patients suspects de TVP et adressés dans trois hôpitaux universitaires, qui ont eu une phlébographie et une échographie Doppler. Étaient exclus de cette étude les patients avec antécédents de maladie thrombo-embolique veineuse, ceux suspects d'embolie pulmonaire, les femmes enceintes et les sujets sous anticoagulants. Ce score comprend neuf items (voir [tableau 7.3](#)), cotés +1 sauf le diagnostic alternatif coté -2. Un score entre -2 et 0 définit une faible probabilité clinique de TVP (5 %), un score entre 1 et 2 définit une probabilité intermédiaire (33 %) et un score supérieur ou égal à 3 une probabilité forte (85 %). Ce score a montré qu'il était performant et adapté à des populations de patients ambulatoires ou hospitalisés. Ses limites sont les populations exclues où il ne peut pas être appliqué, des items redondants (trois items différents désignant une augmentation de volume du membre inférieur), et une certaine complexité liée au nombre d'items. Dans un second temps, un score simplifié a été proposé par l'équipe de Wells, comportant simplement deux niveaux de probabilité (probable : score ≥ 2 ; non probable : score < 2) [16]. Dans ce score, Wells intégrait la notion d'antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse. Sa validation était intégrée à celle d'une stratégie comportant l'utilisation des D-dimères. Le score de Wells n'a pas été bâti pour le diagnostic des TVP distales et semble moins performant en médecine générale [17].

Depuis, d'autres scores ont été développés ([tableau 7.3](#)), dans un souci de simplification (pour répondre aux besoins spécifiques de certaines populations de patients : hospitalisés [9], hospitalisés et ambulatoires [18], ambulatoires [10, 17, 19]) (voir [tableau 7.4](#)). Deux des études ont comparé les performances des scores de Wells et de Kahn à d'autres scores, spécifiquement développés dans une population donnée et affichant des performances meilleures dans ces populations. Le principe des scores est toujours le même : items portant sur le contexte, les données cliniques et le diagnostic différentiel. Ils diffèrent par le nombre des items et modestement par leur contenu. Dans une étude de validation externe en médecine générale, Delluc et al. [20] ont rapporté des performances décevantes du score de Bretagne occidentale avec un taux de TVP de 29 % dans le groupe à faible probabilité et

43 % dans le groupe à forte probabilité. Un score de prédiction clinique a été proposé chez la femme enceinte à partir de trois items simples : symptômes au membre inférieur gauche, augmentation de diamètre de plus de 2 cm d'un membre inférieur, premier trimestre de la grossesse. Un score d'au moins 1 définissait une probabilité non faible (24 % de TVP) alors qu'un score de 0 était associé à une probabilité faible de 1,5 % [21]. Une validation externe de ce score a montré qu'aucune TVP n'était trouvée chez les 46 femmes avec un score à 0 et 13 TVP étaient mises en évidence chez les 111 femmes avec un score supérieur ou égal à 1 [22].

Finalement, au-delà de tel ou tel score qui peut être utilisé dans une population spécifique, il est facile d'en enseigner le principe et de favoriser un raisonnement clinique opérationnel, qu'il utilise ouvertement un score ou qu'il s'agisse d'une utilisation implicite.

Thrombose veineuse profonde des membres supérieurs

La TVP est dix fois plus rare aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Là aussi, moins de la moitié des patients adressés pour suspicion ont effectivement une TVP des membres supérieurs [23].

Circonstances de survenue et terrain

Le terrain est plus stéréotypé qu'aux membres inférieurs en raison de la grande fréquence du cancer et des cathéters veineux chez les patients avec TVP des membres supérieurs. Ainsi un cathéter veineux est présent chez deux tiers des adultes et un tiers des enfants atteints de TVP des membres supérieurs [24]. Dans un tiers des cas, les TVP des membres supérieurs sont dites primaires : 60 % idiopathiques et 40 % de thromboses d'effort en relation avec un syndrome de la traversée thoracobrachiale [24]. Dans les deux tiers des cas, il s'agit de TVP secondaires (dont 70 % de cancers ; les autres : œstrogénostatifs, traumatismes, chirurgie). Un cancer est présent chez 24 % des patients atteints de TVP des membres supérieurs [25]. La stimulation ovarienne semble être un facteur de risque particulier de la TVP des membres supérieurs.

Signes fonctionnels et physiques

Un grand nombre de TVP des membres supérieurs sur cathéter sont asymptomatiques. Elles sont alors fréquemment révélées par une complication (embolie pulmonaire, sepsis). Comme aux membres inférieurs, les signes cliniques sont ceux de l'obstruction veineuse et de l'inflammation qui en résulte. L'œdème et la douleur sont les deux signes les plus fréquents. L'œdème est présent dans 80 % des cas [24, 26, 27]. La douleur (40 à 72 %) est souvent perçue comme une sensation d'inconfort ou de lourdeur du bras. La circulation veineuse collatérale du moignon de l'épaule ([fig. 7.3](#)), l'érythrocyanose et la perception d'un cordon induré sont moins fréquemment rapportés [27]. Là aussi, la clinique seule n'est pas suffisante puisque moins de la moitié des patients explorés ont effectivement une TVP.

Tableau 7.3 Scores de probabilité clinique de TVP des membres inférieurs.

Pour l'ensemble de ces scores : probabilité élevée si score ≥ 3 , probabilité intermédiaire si score = 1 ou 2, probabilité faible si score < 1 .

Score de Wells (patients hospitalisés et ambulatoires)	
Cancer actif (ou palliatif)	+1
Paralysie ou immobilisation plâtrée d'un membre inférieur	+1
Alitement >3 jours ou chirurgie <4 semaines	+1
Sensibilité le long d'un trajet veineux	+1
Augmentation de volume d'un membre inférieur en totalité	+1
Augmentation de volume d'un mollet >3 cm	+1
Œdème unilatéral prenant le godet	+1
Collatéralité veineuse superficielle non variqueuse	+1
Autre diagnostic au moins aussi probable que celui de TVP	-2
Score de Saint-André (patients hospitalisés)	
Paralysie ou immobilisation plâtrée d'un membre inférieur	+1
Cancer actif (ou palliatif)	+1
Collatéralité veineuse superficielle non variqueuse	+1
Augmentation de chaleur locale	+1
Œdème unilatéral prenant le godet	+1
Autre diagnostic au moins aussi probable que celui de TVP	-1
Score de Kahn (patients hospitalisés)	
Sexe masculin	+1
Chirurgie orthopédique < 6 mois	+1
Chaleur locale	+1
Dilatation veineuse superficielle	+1

Tableau 7.4 Scores de probabilité clinique de TVP des membres inférieurs en ambulatoire.

Score aquitain (médecins vasculaires libéraux)	
Sexe masculin	+1
Paralysie ou immobilisation plâtrée d'un membre inférieur	+1
Alitement >3 jours	+1
Augmentation de volume d'un membre inférieur	+1
Douleur d'un membre inférieur	+1
Autre diagnostic au moins aussi probable que celui de TVP	-1
Score d'Oudega (soins primaires)	
Sexe masculin	+1
Cancer	+1
Contraceptif	+1
Chirurgie récente	+1
Absence de traumatisme	+1
Distension veineuse	+1
Augmentation de circonférence du mollet >3 cm	+2
D-dimères normaux	+6

(Suite)

Tableau 7.4 Suite.

Score de Bretagne occidentale (soins primaires)	
Alitement >48 heures ou paralysie	+ 1
Antécédent de MTEV	+ 1
Cancer actif	+3
Œstrogénostatifs	+2
Diminution du ballant du mollet	+1
Diagnostic alternatif au moins aussi probable	-3
Probabilité	Forte ≥2, non forte <2

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde.

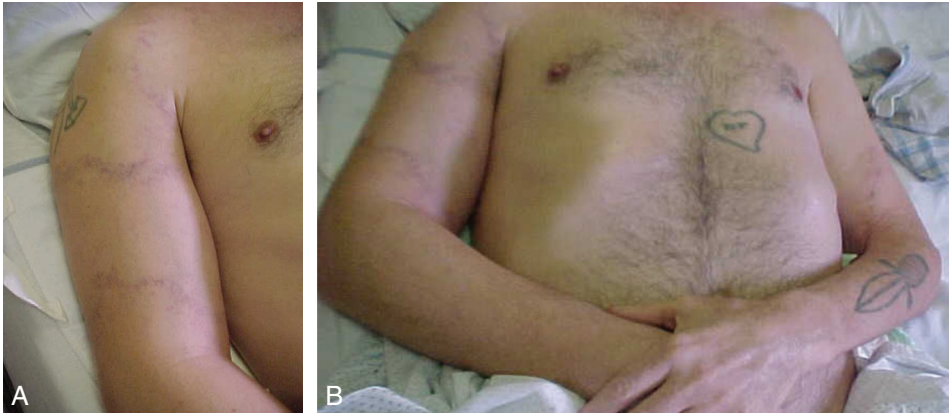


Fig. 7.3 Thrombose veineuse du membre supérieur (A) Tégangiectasies du membre supérieur droit. (B) Augmentation de volume du membre supérieur droit; noter les tégangiectasies.

Tableau 7.5 Score de probabilité clinique de TVP des membres supérieurs.
Probabilité élevée si score >2, probabilité intermédiaire si score = 1 ou 2, probabilité faible si score <1.

Présence de matériel intraveineux	+ 1
Douleur localisée du membre supérieur	+ 1
Œdème unilatéral prenant le godet	+1
Diagnostic différentiel au moins aussi plausible	- 1

Score de prédiction clinique de TVP des membres supérieurs (tableau 7.5)

Aux membres supérieurs, le même type de raisonnement a conduit, comme aux membres inférieurs, à développer un score de probabilité clinique prenant en compte les circonstances de survenue, le terrain, les signes cliniques et la probabilité d'un diagnostic alternatif. À ce jour, un seul score de prédiction clinique a été développé pour les membres supérieurs. La méthodologie de développement a été identique à ce qui a été fait pour les membres inférieurs : analyse multivariée chez 140 patients issus d'un hôpital universitaire, validation prospective chez 103 patients du même hôpital, puis validation externe dans une autre population de 214 patients inclus dans l'étude OPTIMEV [28]. Ce score a donc été validé à la fois dans un échantillon de patients hospitalisés

et de patients ambulatoires adressés à un médecin vasculaire. Il permettait d'identifier des sujets à faible probabilité (entre 9 et 13 % de TVP) ou à probabilité élevée (entre 64 et 70 %).

Raisonnement clinique

Comme pour les membres inférieurs, l'utilisation d'un score doit être privilégiée pour l'enseignement et pour la démarche clinique. L'évaluation de la probabilité clinique peut être implicite mais nécessite l'apprentissage de notions très simples : une TVP des membres supérieurs doit être suspectée en cas d'œdème et de douleur du membre supérieur, chez un patient porteur d'un cathéter, et exempt de diagnostic alternatif. Le cancer est un facteur de risque majeur mais très superposable au port d'un cathéter veineux central, et l'analyse multivariée identifiait le cathéter comme un facteur plus important dans le calcul de la probabilité clinique.

Références

- [1] McLachlin J, Richerd T, Paterson JC. An evaluation of clinical signs in the diagnosis of deep venous thrombosis. Arch Surg 1962 ; 85 : 738-44.
- [2] Sandler DA, Martin JF, Duncan JS, et al. Diagnosis of deep- vein thrombosis : comparison of clinical evaluation, ultrasound, plethysmography and venoscan with X-ray venogram. Lancet 1984 ; 2 : 716-9.
- [3] Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep vein thrombosis. Lancet 1995 ; 345 : 1326-30.

- [4] Richards KL, Armstrong JJD, Tikoff G, et al. Non invasive diagnosis of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1976; 138 : 1091–6.
- [5] O'Donnell T, Abbott W, Athanasoulis C, et al. Diagnosis of deep venous thrombosis in the outpatient by venography. *Surg Gynaecol Obstet* 1980; 150 : 69–74.
- [6] Molloy W, English J, O'Dwyer R, et al. Clinical findings in the diagnosis of proximal deep venous thrombosis. *Ir Med J* 1982; 75 : 119–20.
- [7] Haeger K. Problems of acute deep vein thrombosis. I : the interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 1969; 20 : 219–23.
- [8] Landefeld CS, McGuine E, Cohen AM. Clinical findings associated with acute proximal deep vein thrombosis. *Am J Med* 1990; 88 : 382–8.
- [9] Constans J, Nelzy ML, Salmi LR, et al. Clinical prediction of lower limb deep venous thrombosis in symptomatic hospitalized patients. *Thromb Haemost* 2001; 86 : 985–90.
- [10] Constans J, Boutinet C, Salmi LR, et al. Comparison of four clinical prediction scores for the diagnosis of lower limb deep venous thrombosis in outpatients. *Am J Med* 2003; 115 : 436–40.
- [11] Fancher TL, White RH, Kravitz RL. Combined use of rapid d-dimer testing and estimation of clinical probability in the diagnosis of deep venous thrombosis : systematic review. *BMJ* 2004; 329 : 821.
- [12] Cogo A, Bernardi E, Prandoni P, et al. Acquired risk factors for deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Arch Intern Med* 1994; 154 : 164–8.
- [13] Anand SS, Wells PS, Hunt D, et al. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 1998; 279 : 1094–9.
- [14] Hull R, Hirsh J, Sakett DL, et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected deep venous thrombosis. *Circulation* 1981; 64 : 622–5.
- [15] Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pre-test probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350 : 1795–8.
- [16] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D-dimer in the evaluation of suspected deep vein thrombosis. *N Eng J Med* 2003; 349 : 1227–35.
- [17] Oudega R, Hoes AW, Moons KGM. The Wells rule does not adequately rule out deep vein thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med* 2005; 143 : 100–7.
- [18] Kahn SR, Joseph L, Abenhaim L, et al. Clinical prediction of deep vein thrombosis in patients with leg symptoms. *Thromb Haemost* 1999; 81 : 353–7.
- [19] Gagne P, Simon L, Le pape F, et al. Réalisation d'un score clinique de prédiction de thrombose veineuse des membres inférieurs spécifique à la médecine générale. *Presse Méd* 2009; 38 : 525–33.
- [20] Delluc A, Le Pape F, Le Bras A, et al. Validation d'un score de prédiction clinique de la thrombose veineuse profonde des membres inférieurs spécifique à la médecine générale. *Rev Med Int* 2012; 33 : 244–9.
- [21] Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy : out in “LEFT” field? *Ann Intern Med* 2009; 151 : 85–92.
- [22] Righini M, Jobic C, Boehlen F, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy : external validation of the LEFT clinical prediction rule. *Haematologica* 2013; 98 : 545–8.
- [23] Horattas J, Wright DJ, Fenton AH, et al. Changing concepts of deep venous thrombosis of the upper extremity – report of a series and review of the literature. *Surgery* 1988; 104 : 561–7.
- [24] Bernardi E, Pesavento R, Prandoni P. Upper extremity deep venous thrombosis. *Sem Thromb Haemost* 2006; 32 : 729–36.
- [25] Girolami A, Prandoni P, Zanon E, et al. Venous extremity of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coag Fibrinol* 1999; 10 : 455–7.
- [26] Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, et al. for the Deep Vein Thrombosis (DVT) FREE steering committee. Upper extremity deep vein thrombosis : a prospective registry of 592 patients. *Circulation* 2004; 110 : 1605–11.
- [27] Massoure PL, Constans J, Caudry M, et al. Thromboses veineuses profondes des membres supérieurs. A propos de 40 patients hospitalisés. *J Mal Vasc* 2000; 25 : 250–5.
- [28] Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2008; 99 : 202–7.

Diagnostic ultrasonique de la thrombose veineuse profonde symptomatique

J.-P. Laroche, M. Righini, M. Dauzat, G. Böge, J.-P. Galanaud, D. Brisot, M. Nou, S. Mestre, A. Pérez-Martin, I. Schuster, I. Quéré

PLAN DU CHAPITRE

Considérations générales.	65	Suivi d'une thrombose veineuse profonde en écho-Doppler, devenir du thrombus veineux	77
Méthodologie d'examen 1, écho-Doppler exhaustif	67	Thrombus mobile : entité particulière ?	77
Méthodologie d'examen 2, échographie de compression simplifiée.	75	Compte rendu de l'examen écho-Doppler exhaustif	80
Résultats	76	Compte rendu de l'échographie de compression simplifiée	80
Suivi écho-Doppler des thromboses veineuses profondes	76	Conclusion.	82

Les ultrasons ont fait leur apparition en pathologie vasculaire périphérique en 1967, le Doppler continu a été utilisé pour la première fois pour l'étude des veines des membres inférieurs et notamment pour le diagnostic de thrombose veineuse profonde (TVP) par Sigel [1]. Il a fallu attendre 1976 et Day [2] pour la première description d'un thrombus veineux en échographie mode B. Il faut noter que Day appela cet examen « *Doppler angiography* », dénomination prémonitoire, l'écho-Doppler couleur actuel réalisant une véritable angiographie ultrasonore. En 1982, Talbot [3] publia aux États-Unis dans *Bruit* le premier article sur le diagnostic de TVP par l'échotomographie. En Europe, la première publication par Dauzat et son équipe nîmoise date de 1983 [4]. À cette époque, plusieurs équipes françaises publient dans divers ouvrages la séméiologie échographique veineuse [5, 6]. C'est en 1985 que l'écho-Doppler pulsé puis le Doppler couleur sont opérationnels. L'écho-Doppler est actuellement l'examen de référence et décisionnel en matière de TVP. La phlébographie n'est plus le *gold standard* depuis 2000 [7] ni dans les essais thérapeutiques depuis 2006 [8]. L'écho-Doppler, examen « écologique », est devenu au fil des années un examen incontournable dont les performances en font un test diagnostique de premier plan.

Actuellement, la méthodologie de l'écho-Doppler veineux est très précise, elle est standardisée et utilisée par le plus

grand nombre, avec cependant une grande variante. En effet deux méthodologies doivent être retenues : **celle qui consiste en l'étude exhaustive et bilatérale du système veineux des membres inférieurs** [9], de la veine cave inférieure aux veines distales (veines jambières et veines musculaires), et **celle qui réalise un simple test de compression au niveau des veines fémorales et poplitées**, voire en regard du tronc tibiopéronier, test répété à 1 semaine [10]. Nous précisons les avantages et inconvénients de chacune de ces deux méthodologies, sachant qu'aujourd'hui dans le monde l'examen exhaustif occupe largement le terrain, c'est celui que nous recommandons.

Considérations générales

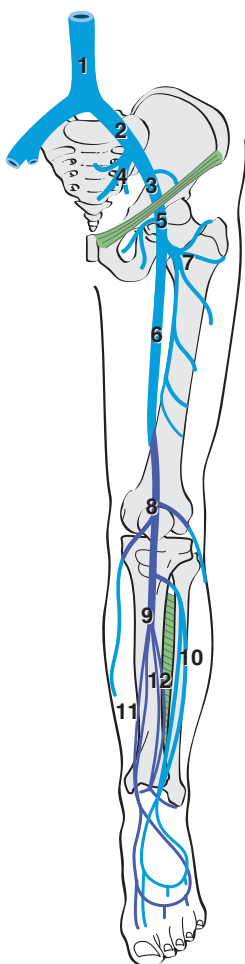
Anatomie (fig. 8.1)

Il est nécessaire de distinguer le système veineux profond et le système veineux superficiel.

Système veineux profond

Tronc collecteur ou réseau veineux proximal

Il s'étend de la veine poplitée à la veine cave inférieure avec successivement, la veine poplitée, la veine fémorale, la veine fémorale commune, la veine iliaque externe, la veine iliaque



- 1 : Veine cave inférieure. 2 : Veine iliaque primitive.
 3 : Veine iliaque externe. 4 : Veine iliaque interne.
 5 : Veine fémorale commune. 6 : Veine fémorale superficielle.
 7 : Veine fémorale profonde. 8 : Veine poplitée.
 9 : Tronc veineux tibio-fibulaire. 10 : Veines tibiales antérieures. 11 : Veines tibiales postérieures. 12 : Veines fibulaires.

Fig. 8.1 Anatomie du système veineux profond des membres inférieurs.

interne, la veine iliaque commune et la veine cave inférieure, réunion des deux veines iliaques communes droite et gauche. Ce réseau veineux est le siège de variations anatomiques qui seront résumées dans la partie méthodologie de l'examen. Le tronc tibiofibulaire appartient au réseau proximal.

Réseau sural ou réseau distal

Il est composé des veines musculaires (gastrocnémiennes et soléaires) et des veines jambières (fibulaires, tibiales antérieures et postérieures). Ce réseau appartient au réseau veineux profond, il ne s'agit pas d'un réseau superficiel.

Il est important de noter que le diamètre antéropostérieur des veines est le plus souvent plus important que celui de l'artère contiguë. Cela est vrai en proximalité et en distalité.

Système veineux superficiel

Veine grande saphène

Située à la face interne du membre inférieur, elle s'étend de la malléole interne à l'arcade crurale, elle se jette dans la veine



Fig. 8.2 Examen en décubitus dorsal.

fémorale commune par l'intermédiaire d'une crosse ou jonction saphénofémorale. Son trajet est interaponévrotique.

Veine petite saphène

Située à la face postérieure de la jambe, elle se jette dans la veine poplitée par l'intermédiaire d'une crosse ou jonction saphène poplitée. Son trajet est interaponévrotique. La jonction saphénopoplitée est le siège de variations anatomiques.

Système des perforantes

Il met en communication le réseau veineux profond et superficiel.

Matériel

Un appareil d'échographie-Doppler couleur classique possédant au moins deux sondes, l'une de haute fréquence (7 à 10 MHz) et l'autre de basse fréquence (2 à 5 MHz). Dans la perspective d'une étude la plus complète possible, la sonde de haute fréquence est utilisée pour les axes veineux de la région inguinale au mollet, la sonde de basse fréquence pour le confluent iliocave, voire dans certaines situations pour la cuisse ou le mollet en cas d'œdème important ou de masses musculaires conséquentes ou chez les obèses. Outre ces deux sondes, l'écho-Doppler couleur doit posséder un module Doppler pulsé et un module Doppler puissance (ou énergie, dénomination commune).

Position du patient

En décubitus dorsal (fig. 8.2) pour l'étude du confluent proximal iliocave jusqu'à la veine fémorale superficielle,

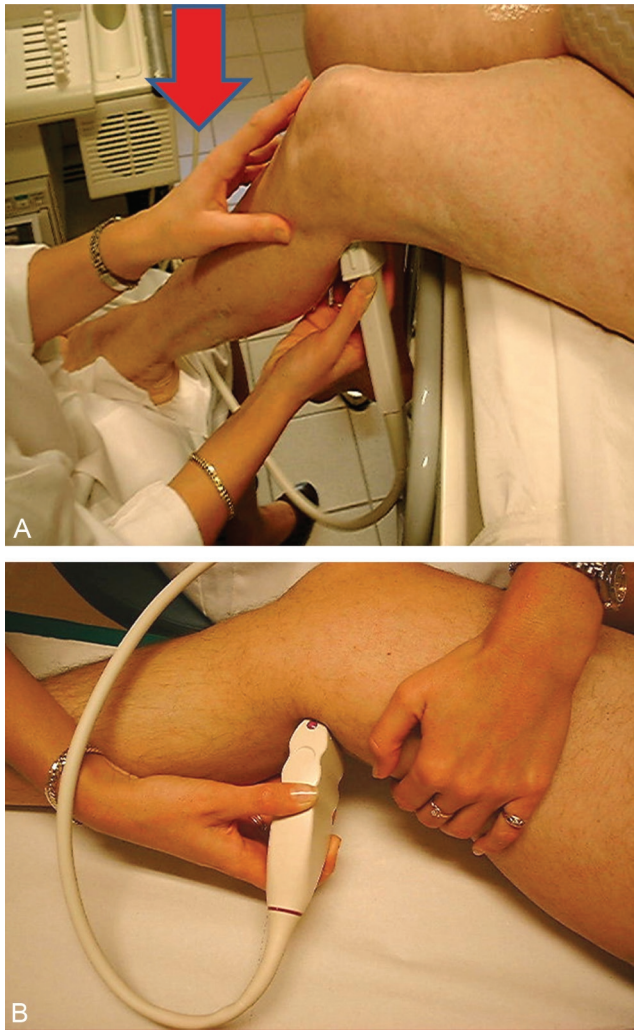


Fig. 8.3 Position assise (A), la veine poplitée et les axes jambiers sont aussi visualisables en décubitus dorsal (B).
Flèche : contre-pression.

puis en position assise (fig. 8.3) pour l'étude du creux poplitée et des veines du mollet (la déclivité entraîne une dilatation des veines musculaires et jambières et les rend donc plus facilement visibles en échographie). Bien entendu, en cas d'impossibilité de maintenir la position assise, l'examen est pratiqué en décubitus dorsal, position qui rend accessible les veines du mollet et les veines du creux poplitée ; toutefois ce veines sont moins bien visualisées dans cette position, ce qui rend l'examen plus difficile bien qu'il reste fiable.

Il y a deux positions d'examen : décubitus dorsal et position assise.

Méthodologie d'examen 1, écho-Doppler exhaustif [9]

La perméabilité directe d'une veine est affirmée par les critères suivants :

Compressibilité

Toutes les veines sont compressibles quelle que soit leur situation anatomique (fig. 8.4 et 8.5). C'est le critère de référence.

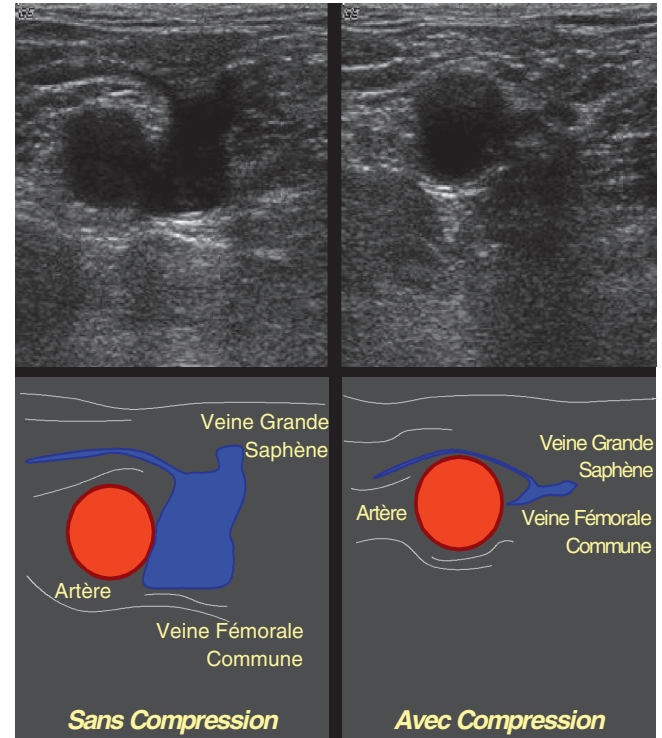


Fig. 8.4 Veine fémorale commune, test de compression.

Lorsque l'on pratique le test de compression, une contre-pression est essentielle, en particulier au niveau des zones où la veine est profonde et difficile à comprimer, le meilleur exemple, le 1/3 inférieur de cuisse en regard du canal de Hunter.

Flux spontané avec une rythmicité respiratoire ou provoqué par les chasses veineuses en Doppler pulsé ou Doppler couleur

L'examen écho-Doppler veineux des membres inférieurs est un examen bilatéral, comparatif, du réseau sural à la veine cave inférieure. Il est entièrement focalisé sur le système veineux profond et superficiel, mais **il ne doit pas ignorer les structures voisines** (tissus sous-cutanés, artères, muscles, ligaments, etc.). En l'absence de thrombose, c'est à leurs niveaux que pourra être retrouvée l'origine d'une douleur ou d'une grosse jambe (diagnostic différentiel). De plus, les artères, les muscles, les os sont des repères majeurs qu'il convient d'utiliser.

Un examen écho-Doppler est considéré comme normal lorsque l'ensemble des veines des membres inférieurs a été étudié, avec des veines bien compressibles, une hémodynamique normale et symétrique en proximal. Si un segment veineux n'est pas visualisé, il faut le spécifier sur le compte rendu et en donner les raisons.

Remarque

L'écho-Doppler des veines des membres inférieurs ne doit pas se résumer à la simple compression des structures veineuses, l'hémodynamique veineuse spontanée et provoquée est un temps important de cet examen exhaustif, qui permet d'apporter des informations en cas de mauvaise visibilité de certaines veines (iliaques) [9].

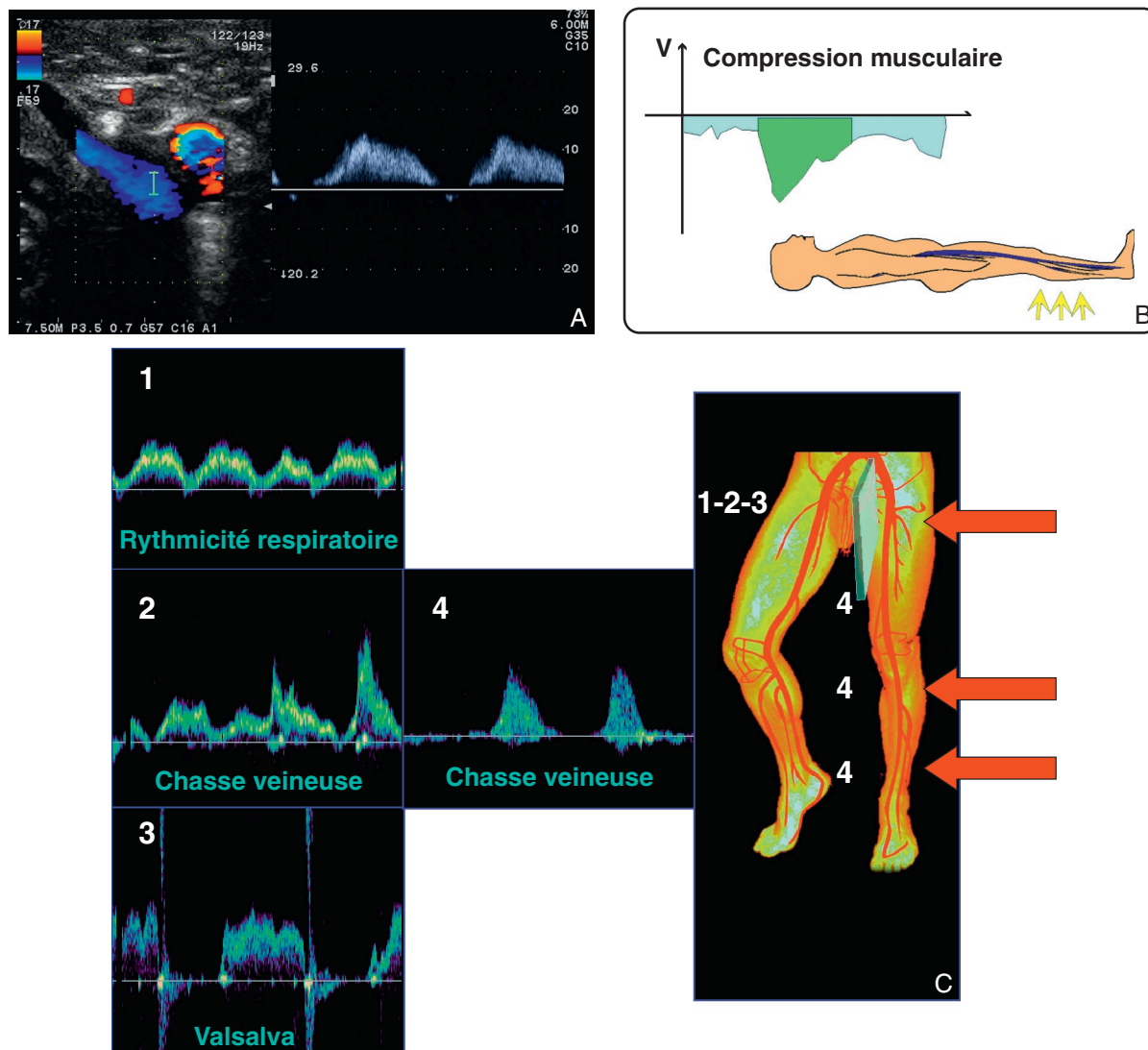


Fig. 8.5 Veine fémorale commune, rythmicité respiratoire spontanée (A), veine fémorale commune, réponse à une chasse veineuse (B), l'hémodynamique veineuse spontanée et réponses aux chasses veineuses et à la manœuvre de Valsalva (C).

Les deux paramètres importants dans la réalisation de l'examen sont le test de compression et l'analyse de l'hémodynamique.

Doppler pulsé : variations respiratoires, insuffisance cardiaque et tricuspside

La ventilation pulmonaire est à l'origine de la modulation du flux veineux apparent dans les veines du tronc, du cou et de la racine des membres : en inspiration, le diaphragme se contracte et descend vers l'abdomen. La pression intrathoracique diminue, ce qui facilite et accélère le flux sanguin dans le système cave supérieur (les veines sous-clavières et jugulaires). Inversement, la pression intra-abdominale augmente, ce qui réduit le flux dans le système cave inférieur (les veines iliaques et fémorales). En expiration, le mécanisme s'inverse et le flux augmente dans le système cave inférieur, tandis qu'il diminue dans le système cave supérieur. Cette « modulation respiratoire » en opposition de phase est bien apparente sur le tracé Doppler des grosses veines.

L'écho-Doppler est l'examen de choix pour mettre en évidence cette rythmicité respiratoire veineuse, au Doppler pulsé essentiellement mais aussi au Doppler couleur.

En effet, les veines proximales présentent un flux spontané rythmé par les mouvements respiratoires, généralement de la veine cave inférieure jusqu'au niveau de la veine fémorale superficielle basse. Au-delà, c'est-à-dire de la veine poplitée aux veines jambières et musculaires, il est nécessaire de pratiquer des chasses veineuses. La compression de la semelle plantaire de Lejars, la compression des masses musculaires du mollet entraînent une réponse immédiate matérialisée par un son en Doppler pulsé et par un remplissage du segment veineux sous-jacent en Doppler couleur. En fait, ces manœuvres de chasse veineuse peuvent être utilisées sur l'ensemble de l'arbre veineux des membres inférieurs. À chaque fois la réponse doit être immédiate et symétrique, de plus cette manœuvre de chasse doit être inépuisable dans le temps.

L'appréciation de la modulation normale du flux veineux lors de l'examen écho-Doppler a une importance primordiale. Lors d'un obstacle du retour veineux, que ce soit

par obstruction ou compression de la veine, les flux sont anormalement lents et la courbe plate. Au contraire, dans des conditions hémodynamiques pathologiques comme en cas d'insuffisance cardiaque droite ou de sepsis, on observe des flux « pseudo-pulsatiles ».

Méthodologie d'examen 1, écho-Doppler veineux exhaustif

Les tableaux 8.1 et 8.2 résument l'ensemble de l'examen écho-Doppler veineux à tous les étages avec l'apport de chaque élément qui constitue l'écho-Doppler : mode B, couleur et pulsé. Chacune de ces modalités d'étude apporte des renseignements importants, ne pas les utiliser constitue une erreur.

Tout examen écho-Doppler à la recherche d'une TVP doit être précédé d'une évaluation clinique. La probabilité clinique renforce les performances intrinsèques de cet examen. De plus, l'évaluation de cette probabilité clinique après l'examen doit être systématique : est-ce que j'ai répondu à la question initiale ?

L'évaluation de la probabilité clinique est importante avant la réalisation de l'écho-Doppler en cas de suspicion de TVP.

Variations anatomiques (écho-anatomie) (fig. 8.6 à 8.9)

Le système veineux des membres inférieurs présente de nombreuses variations anatomiques qu'il faut connaître. La **veine cave inférieure** peut être dédoublée ou faire l'objet

d'une malposition. Elle peut être aussi absente (agénésie de la veine cave inférieure). Cette agénésie est à suspecter en cas de TVP bilatérale iliaque chez un sujet jeune. **Au niveau iliaque**, aucune variation n'a été décrite. En revanche, **les variations sont multiples en sous-inguinal**. Une étude phlébographique [11] a permis de préciser la fréquence et la nature de ces variations. De multiples veines sont présentes dans 44 % des cas :

- dans la fosse poplitée : il existe 5 % de duplications vraies de la veine poplitée (dans les autres cas, il s'agit en fait de niveaux de division et confluent veineux variables et les canaux veineux sont néanmoins visibles) ;
- 31 % de veines fémorales superficielles doubles. Parmi ces duplications, une sur deux débutait à mi-cuisse et une sur trois au canal de Hunter. La longueur de ces variations anatomiques s'étend en moyenne sur 6 à 15 cm ;
- au niveau jambier, la distribution veineuse se fait par paires (deux veines pour une artère) mais là encore il existe des variations avec 33 % de veine tibiale antérieure unique, 17 % de tibiale postérieure unique et 6 % de veine fibulaire unique (dont le diamètre est dans ce cas de très gros calibre) ;
- à noter que les veines gastrocnémiennes ont été détectées uniquement dans 64 % des cas en phlébographie et que leur nombre allait d'une à six ;
- le caractère symétrique de la répartition des veines a été constaté dans 5 % des cas.

Enfin, il existait dans cette étude une corrélation forte entre l'existence des variations anatomiques et la survenue d'une thrombose veineuse. Une duplication de la veine fémorale superficielle était un facteur de risque indépendant de TVP. D'autres études sont nécessaires pour évaluer l'impact des variations anatomiques dans la survenue des TVP, mais il s'agit d'un facteur dont il faut tenir compte. La connaissance de ces variations anatomiques pour le médecin qui pratique un écho-Doppler veineux est indispensable, leur méconnaissance peut être source d'erreurs. En effet, ignorer une veine fémorale superficielle dupliquée expose à ne pas faire le diagnostic de thrombose d'une des deux veines lorsque l'autre est perméable.

Flux veineux échogène

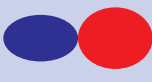
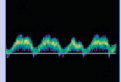
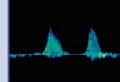
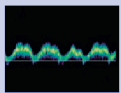
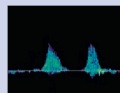
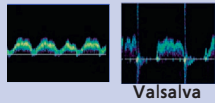
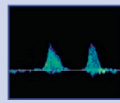
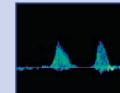
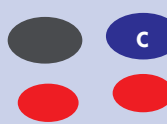
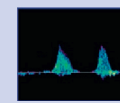
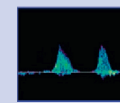
Sa visualisation dépend des performances de la machine : cette anomalie physiologique est la conséquence de la stase veineuse. L'hyperéchogénicité veineuse est mobile, elle est à mettre en relation avec des agrégats érythrocytaires ou plaquettaires. La veine dans ce contexte est compressible. Il ne s'agit en aucun cas d'un stade que l'on pourrait appeler « préthrombotique ». Cette stase est le plus souvent induite par l'immobilisation, l'insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, un état infectieux ou inflammatoire, la grossesse avec une majoration de l'hyperéchogénicité à partir des 2^e et 3^e trimestres, qui disparaît progressivement dans le post-partum. L'augmentation du calibre veineux lors de la manœuvre de Valsalva ou dans le cas de varices, en aval d'un thrombus ou en aval d'une compression veineuse, est aussi à l'origine de cette hyperéchogénicité spontanée du sang veineux (fig. 8.10 et 8.11).

Tableau 8.1 Veines des membres inférieurs : écho-Doppler normal.

Veine	Mode B	Couleur (spontané)	Pulsé, flux spontané	Chasse veineuse associée
Veine cave inférieure	+	+	+	+ (cuisse/mollet) D, G et D + G (simultanée)
Veines iliaques (commune, externe, interne)	+	+	+	+ (cuisse/mollet) D, G
Veine fémorale commune	+	+	+	+ (mollet) D, G
Veine fémorale superficielle	+	± (chasse)	±	+ (mollet) D, G
Veine poplitée	+	– (chasse)	– (chasse)	+ (mollet) D, G
Veines surales (musculaires et jambières)	+	– (chasse)	– (chasse)	++ (mollet, voûte plantaire) D, G

Spontané : flux couleur et pulsé spontané sans manœuvre de sensibilisation.
Chasse : compression musculaire ayant pour but de provoquer un flux couleur ou une réponse au Doppler pulsé.

Tableau 8.2 Veines des membres inférieurs : écho-Doppler normal.

Veine	Mode B Compression	Couleur (spontané ou chasse ©)	Pulsé Flux spontané	Chasse veineuse associée
VCI				
V iliaques				
V FC			 Valsalva	
V FS				
V POP				
V surales				

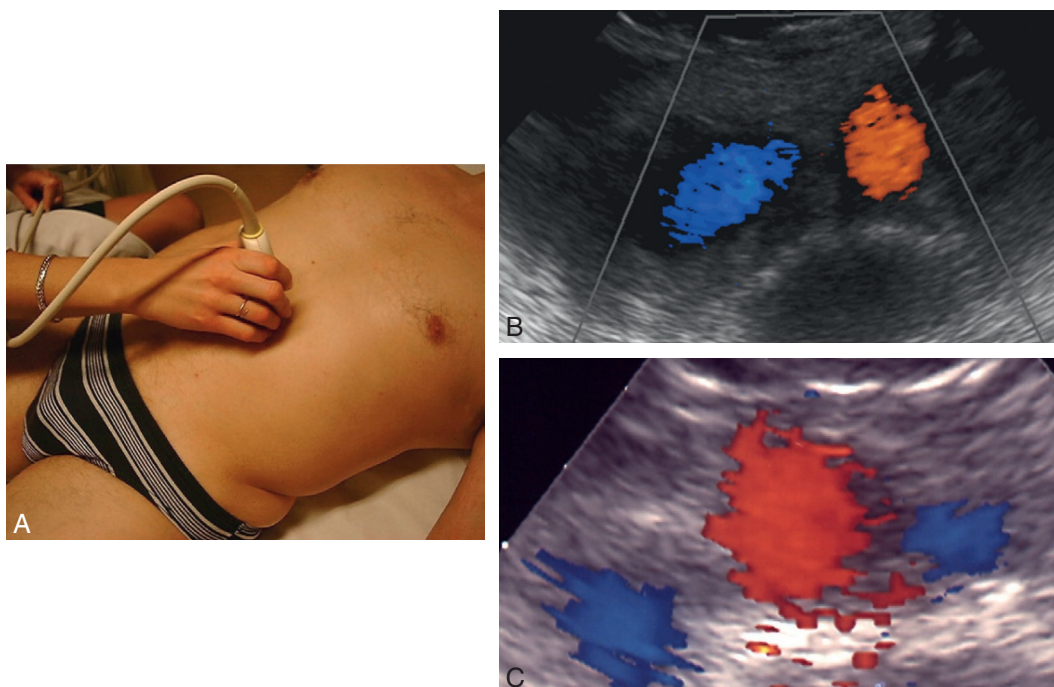


Fig. 8.6 Veine cave inférieure. **A.** Position de la sonde. **B.** Coupe transversale normale. **C.** Duplicité de la veine cave.

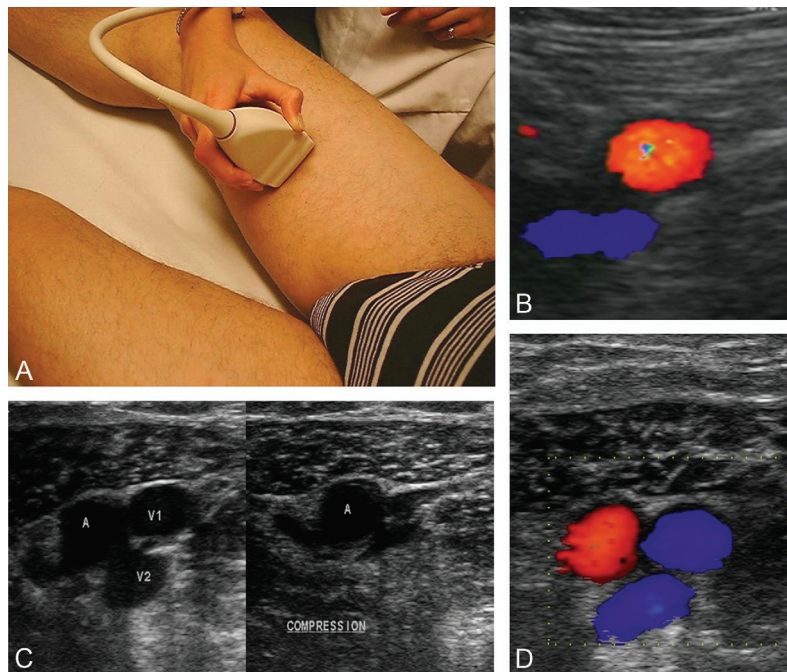


Fig. 8.7 Veine fémorale superficielle. A. Position sonde. B. Coupe transversale normale. C. Test de compression dans un cas de duplicité. D. Duplicité en mode couleur.

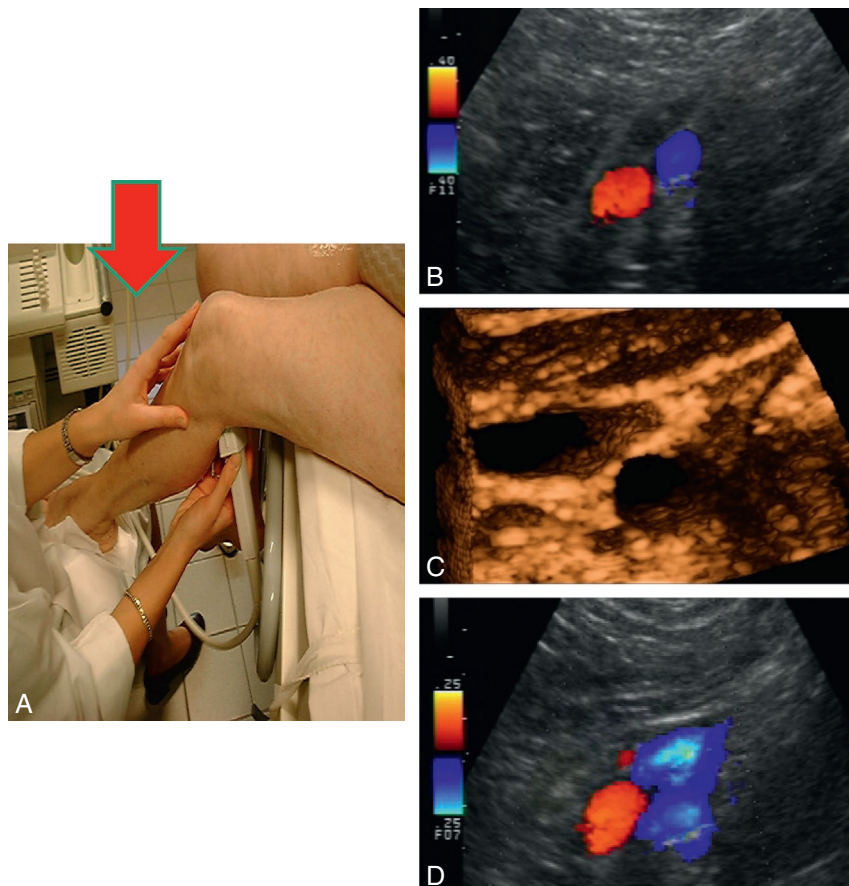


Fig. 8.8 Veine poplitée. A. Position sonde avec contre-pression (flèche). B. Coupe transversale normale. C. reconstruction 3D. D. Duplicité veine poplitée.

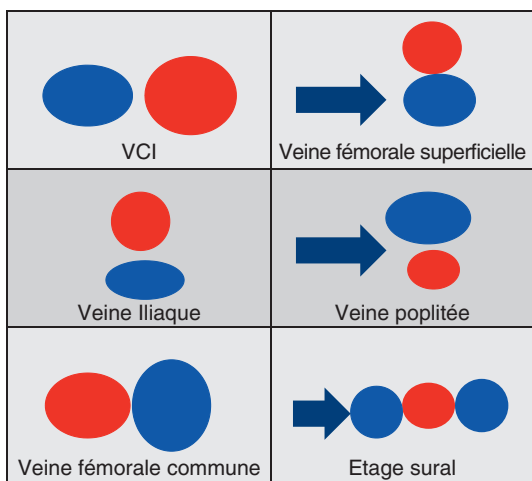


Fig. 8.9 Systématisation du système veineux, écho-anatomie Doppler couleur. Les flèches ciblent les variations anatomiques les plus fréquentes.

Critères de thrombose veineuse récente [5]

- Présence d'une anomalie échogène endoluminale.
- Le caractère incompressible de la veine signe la thrombose (fig. 8.12 à 8.15).
- Le thrombus est échogène, élastique, comparable à une éponge pleine d'eau.
- La compression de la veine est alors possible mais toujours incomplète. Cette manœuvre de compression ne présente aucun caractère dangereux, la migration d'un thrombus est rarissime, quelques cas ont été rapportés mais toujours sans conséquences graves. Il existe d'autres signes de thrombose veineuse :
 - le thrombus est imperméable au codage couleur ;
 - pas de signal Doppler pulsé dans le thrombus ;
 - diamètre augmenté par rapport à la veine controlatérale saine ;
 - le pôle supérieur du thrombus est bien visualisé ;

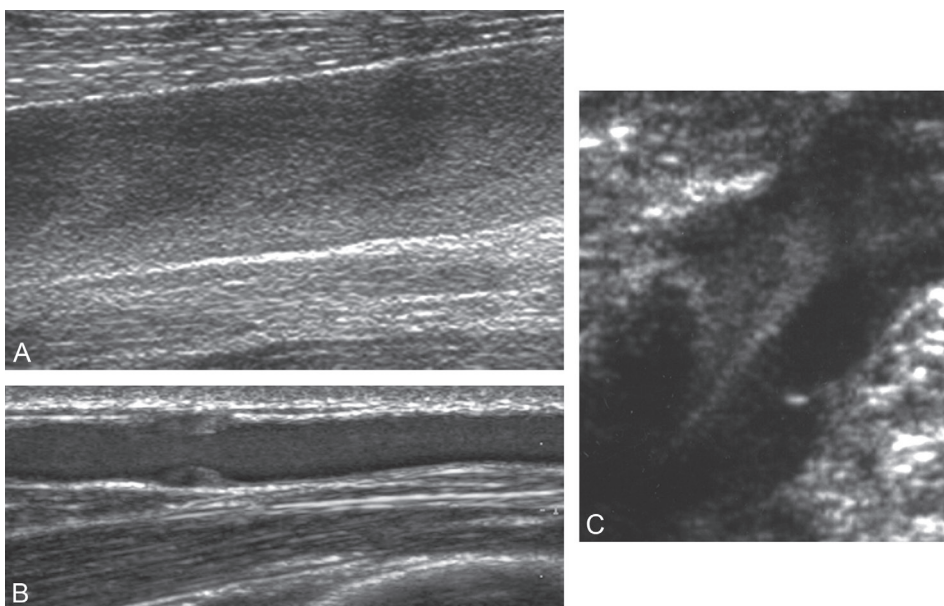


Fig. 8.10 Hyperéchogénicité spontanée veineuse au niveau d'une veine fémorale commune. Stase induite par une insuffisance cardiaque décompensée. **A.** Grande veine saphène. **B.** Jonction saphénofémorale. **C.** L'hyperéchogénicité peut être confondue avec un thrombus, cependant il s'agit d'échos mobiles, la veine restant compressible.

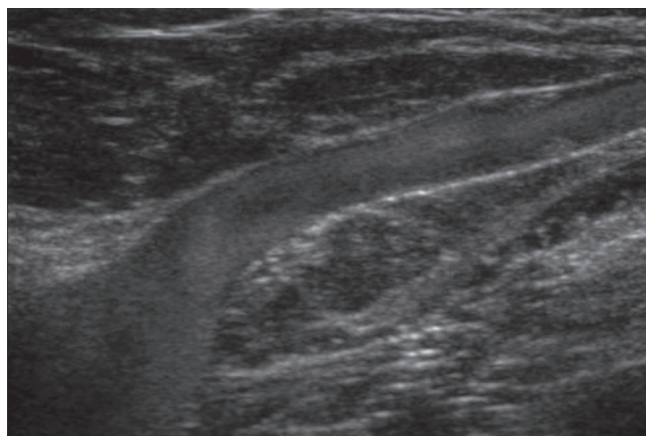


Fig. 8.11 Échogénicité spontanée, jonction saphénofémorale, grossesse 6 mois.

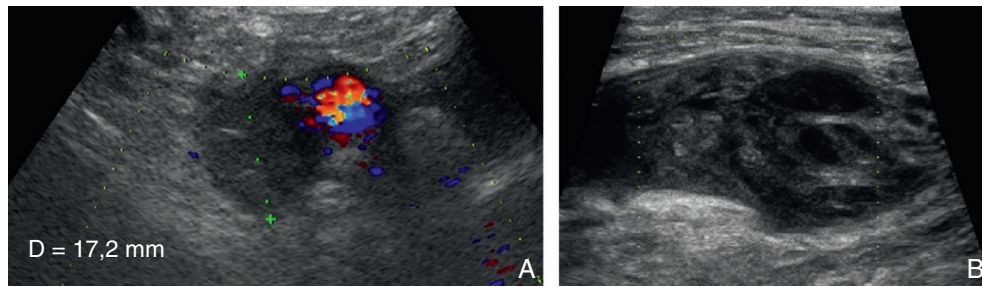


Fig. 8.12 Thrombose récente. Veine iliaque externe avec un diamètre antéropostérieur sous compression = 17,2 mm (A), thrombose veine poplitée (B). À noter un thrombus volumineux avec en son sein des strates de formation (stries de Zahn) qui correspondent à une évolution par strates successives (thrombus en rapport avec un cancer?).

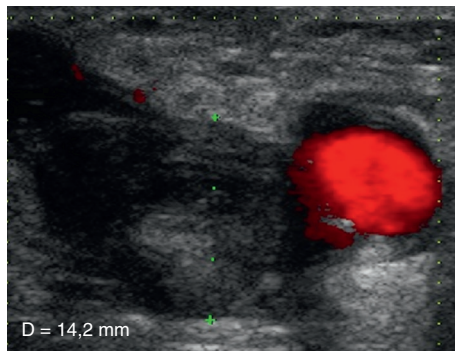


Fig. 8.13 Thrombose récente. Veine fémorale commune avec un diamètre antéropostérieur sous compression = 14,2 mm.

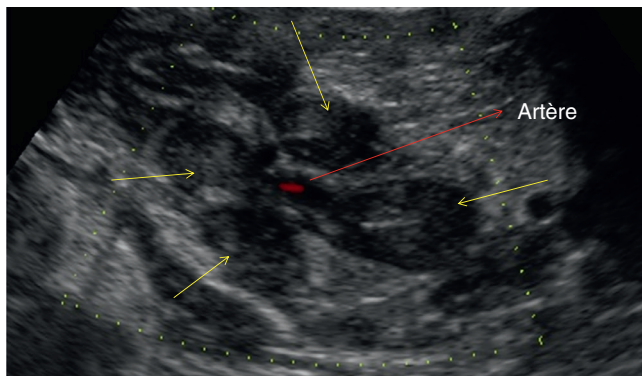


Fig. 8.14 Thrombose récente. Veines jumelles internes (4 veines, flèches).

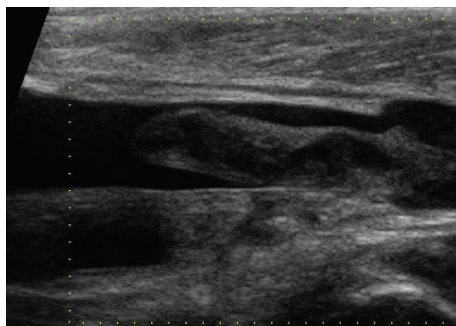


Fig. 8.15 Thrombus mobile, veine poplitée.

- parésie valvulaire quelquefois. Les valvules veineuses présentent en échographie un éclat métallique. La mise en évidence d'une valvule inerte (engluée dans le thrombus) est suspecte, les valvules sont toujours mobiles;
- une collatéralité veineuse se met en place, le réseau superficiel devient vicariant (fig. 8.16).

Vicariance

La vicariance est définie comme la suppléance d'un organe déficient par un autre fonctionnel. En cas d'atteinte veineuse profonde (thrombose, agénésie), le système veineux superficiel proche assure le retour veineux, ce système devient vicariant. Cela signifie qu'il existe au Doppler couleur et pulsé des flux spontanés dans ce système superficiel, ce qui n'est pas le cas si les axes veineux profonds sont normaux. Une veine vicariante doit être protégée et ne doit jamais faire l'objet d'une exérèse. La vicariance permet d'affirmer l'obstruction veineuse profonde avec relais par la superficie :

- en cas de TVP poplitée ou fémoropoplitée, sans extension à la jonction saphénofémorale, il existe un flux veineux spontané, continu au Doppler couleur et pulsé le long de la veine grande saphène dès la phase aiguë de la TVP en raison du rôle de *by pass* naturel de la grande saphène;
- en cas de TVP iliaque ou ilio cave, un réseau sous-cutané sus-pubien se met en place et devient vicariant à partir d'un délai de 10 à 12 jours après le début de la TVP, ce qui peut permettre d'apporter des éléments sur le caractère récent de la thrombose.

La présence d'un thrombus particulièrement volumineux, ou bien hétérogène et notamment strié, avec un aspect en cocarde (« stries de Zahn ») pourrait être en rapport avec des thrombi paranéoplasiques, sans que ceci soit spécifique. Cependant, dans de telles circonstances, d'autant plus qu'il s'agit d'une thrombose spontanée, il est conseillé « d'avoir l'esprit en alerte » (voir fig. 8.13).

Remarque

En cas de TVP chez un patient à risque cardiovasculaire, et chez tous les patients âgés, avant de poser l'indication du port d'une compression élastique, il convient de s'assurer qu'il n'y a pas de contre-indication artérielle. **La palpation des pouls périphériques, la mesure de l'index de pression à la cheville font donc partie intégrante de tout examen ayant comme conséquence la prescription d'une compression élastique.** Nous rappelons qu'une pression de cheville inférieure à 50 mmHg contre-indique la compression élastique.

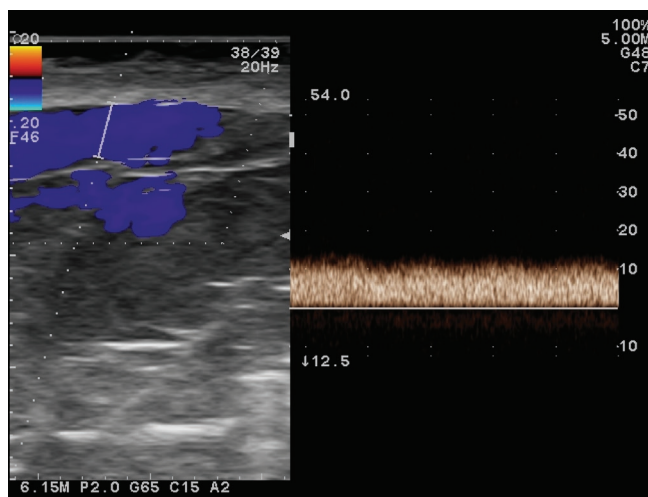


Fig. 8.16 Veine grande saphène vicariante, enregistrement condyle interne, TVP suropoplitée.

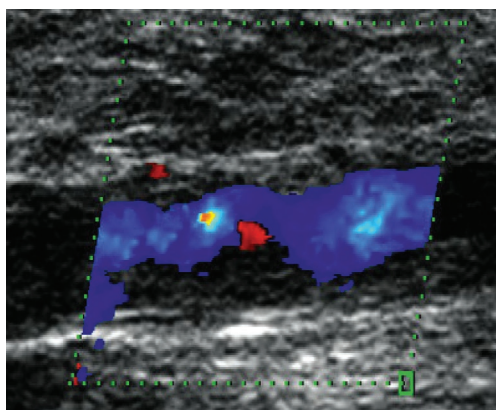


Fig. 8.17 Veine fémorale superficielle, coupe axiale, thrombus à J37, reperméation partielle.

Critères de thrombus veineux ancien [5]

Il est difficile de donner une notion précise de temps entre l'apparition d'un thrombus et son évolution sur quelques semaines. L'appréciation de son ancienneté est toujours approximative et subjective. Au-delà de 4 semaines d'évolution, l'échostructure du thrombus veineux se modifie, les critères échographiques évoluent.

Le thrombus récent qui était hypo-échogène et homogène devient hyperéchogène et hétérogène.

Le codage couleur et l'enregistrement d'un signal pulsé qui étaient impossibles au sein du thrombus deviennent possibles du fait d'un début de reperméation (fig. 8.17).

La veine qui était partiellement compressible devient totalement incompressible (le thrombus récent est mou et élastique).

Le diamètre de la veine thrombosée diminue progressivement, on assiste alors à des phénomènes de rétraction veineuse. Cet aspect est très proche de l'aspect « feuilleté » des séquelles de TVP observées en phlébographie.

Il est souvent difficile d'affirmer en écho-Doppler avec certitude la récurrence agüe sur une thrombose veineuse

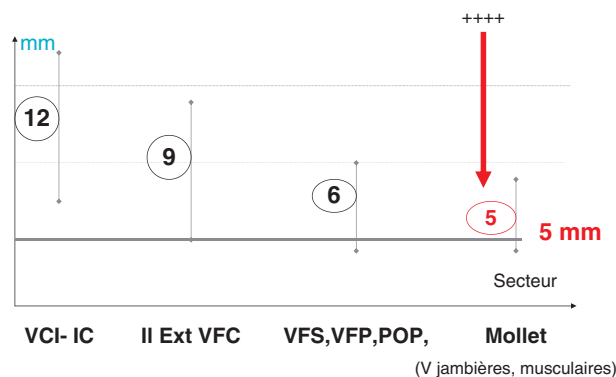


Fig. 8.18 Diamètre moyen des veines en compression lors de thromboses veineuses en fonction de la localisation, d'après Bosson [12].

ancienne dans le même territoire, du fait des modifications des structures veineuses post-thrombotiques.

Un des moyens simples est la mesure du diamètre antéro-postérieur des veines thrombosées sous compression par la sonde d'échographie lors de l'examen initial. Il faut différencier la thrombose complète, décrite ci-dessus, de la thrombose partielle, partiellement compressible, non dilatée, avec un flux Doppler présent, et veine « dilatée » lors de l'épreuve de Valsalva ou d'une pression d'amont.

Diamètre antéro-postérieur des veines thrombosées sous compression

Le thrombus prend au moins la taille du calibre veineux disponible. C'est un élément fondamental qui réalise une approche semi-quantitative de la thrombose. Cet aspect diagnostique des TVP en écho-Doppler a été étudié par Bosson en France (fig. 8.18) [12]. Une veine thrombosée est peu ou non compressible, son diamètre antéro-postérieur sous compression par la sonde d'échographie devient un paramètre intéressant qui permet un suivi plus précis des TVP, de leur reperméation et de récurrences éventuelles. De plus, le diamètre des veines thrombosées est différent d'un secteur à l'autre. Il ne s'agit en aucun cas de porter un diagnostic de TVP uniquement sur le diamètre d'une veine, par contre au niveau distal (jambier, musculaire), il faut retenir que ce diamètre n'est pratiquement jamais inférieur à 5 mm. Prandoni [13] a particulièrement bien étudié la valeur diagnostique de cette approche semi-quantitative de la TVP en cas de récurrence. Une augmentation de diamètre d'une veine de plus de 2 mm en cas d'antécédent de TVP est en faveur d'une récurrence avec une fiabilité de 60 à 80 %. Une augmentation de plus de 4 mm est associée à une récurrence de TVP confirmée dans 100 % des cas. Rappelons ici que la meilleure façon de diagnostiquer une récurrence est de disposer de l'examen de fin de traitement et que les récurrences ne sont souvent pas au même endroit. Ces diamètres sont de la plus haute importance, ils doivent figurer en bonne place dans le compte rendu écho-Doppler.

Il est nécessaire de mesurer le diamètre antéro-postérieur des veines thrombosées.

Apport de l'écho-Doppler exhaustif dans le diagnostic différentiel (fig. 8.19 à 8.21)

En cas d'examen écho-Doppler négatif, qui écarte le diagnostic de TVP, dans 28 % des cas d'après Giannoukas [14], cet examen permet de poser un diagnostic différentiel responsable du tableau clinique initial. Ainsi l'existence d'un kyste poplité, sa rupture, un hématome musculaire, une compression, un anévrisme artériel peuvent être mis en évidence par l'écho-Doppler lorsque cet examen est pratiqué de manière complète. L'étude de Sevestre [15] portait sur 3 871 patients adressés en ambulatoire pour suspicion de TVP dont 1 023 TVP avaient une TVP lors de l'examen écho-Doppler (26,4 %) et 2 848 un examen négatif (75,6 %). Le diagnostic différentiel parmi les patients ne présentant pas de TVP a été porté par écho-Doppler chez 670 patients (23 %). Un examen écho-Doppler veineux exhaustif permet en cas de négativité d'éliminer avec sûreté une TVP. Cependant, il faut toujours à l'issue de la réalisation de cet examen savoir se remettre en question en fonction de la probabilité clinique.

L'écho-Doppler exhaustif est d'un apport majeur dans le diagnostic différentiel de TVP.

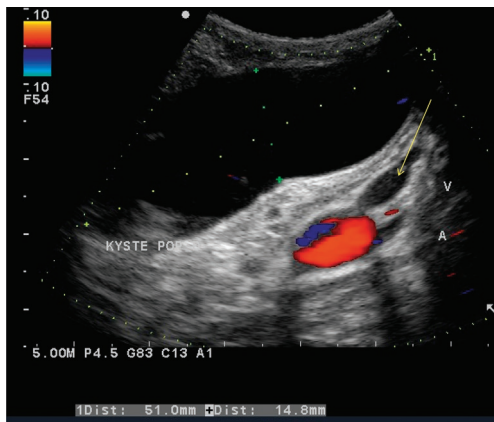


Fig. 8.19 Kyste poplité, comprimant modérément la veine poplitée (flèche), tableau clinique de pseudo-TVP.

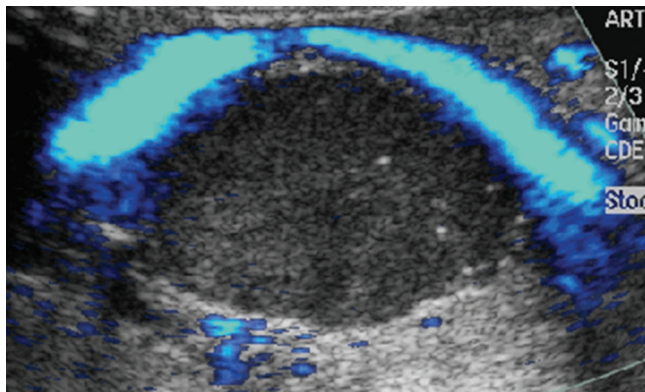


Fig. 8.20 Compression de la veine poplitée par un anévrisme thrombosé de l'artère poplitée.

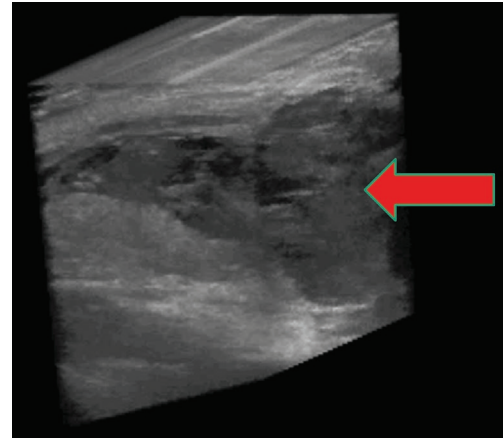


Fig. 8.21 Hématome du mollet en reconstruction 3D, à l'origine d'une grosse jambe.

Méthodologie d'examen 2, échographie de compression simplifiée

Ce type d'examen est largement utilisé dans les pays anglo-saxons mais aussi en Europe, notamment aux Pays-Bas [10]. Il s'agit d'un examen bilatéral limité à un simple test de compression échographique en regard de la veine fémorale commune (trépied), de la veine poplitée, voire dans certains cas au niveau du tronc tibiofibulaire, de manière bilatérale. L'incompressibilité de la veine signe la thrombose, aucun autre paramètre n'est retenu si ce n'est le diamètre antéro-postérieur. Les données hémodynamiques ne sont pas prises en compte, le confluent iliocave n'est pas étudié, les veines jambières et musculaires sont occultées. Lensing [10], Cogo [16] et Bernardi [17] ont validé cet examen simplifié avec des résultats très satisfaisants. Cependant, un second examen est nécessaire à une semaine dans la mesure où l'on sait que les thromboses distales, méconnues par ce simple test de compression, s'étendent aux veines proximales dans 20 à 30 % des cas. Ce second examen introduit un surcoût et une contrainte pour les patients. L'écho-Doppler de compression simplifiée présente cependant des avantages indéniables : facilité de mise en œuvre, formation aisée des praticiens, examen rapide, fiabilité. Si les avantages sont évidents, les inconvénients aussi : le confluent iliocave et les veines distales sont ignorés (voire la poplitée basse), l'hémodynamique et l'environnement veineux ne sont pas étudiés. Afin de supprimer le second examen, si l'on opte pour l'échographie de compression, il est nécessaire de faire intervenir d'autres moyens diagnostiques tels que l'évaluation de la probabilité clinique selon le score de Wells [18]. Kraaijenhagen [19] conclut qu'il est inutile de répéter l'échographie simplifiée de compression chez les patients qui ont un examen ultrasonique négatif avec une faible probabilité clinique. Bernardi [20] dans un travail récent a comparé l'examen échographique en deux points avec dosage des D-dimères *versus* l'écho-Doppler couleur pulsé des veines de la totalité du membre pour le diagnostic de TVP proximale symptomatique. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé.

Les deux stratégies de diagnostic utilisées pour la gestion des patients consultant à l'hôpital pour des symptômes de TVP des membres inférieurs seraient équivalentes. La réponse au travail de Bernardi faite par Quéré [21] relève que 5,5 % de TVP proximales ont été détectées au second examen réalisé une semaine après, ce qui confirme la nécessité de traiter les TVP distales ignorées dans ce travail, qui présente un potentiel d'extension non négligeable.

Résultats

Méthodologie d'examen 1, écho-Doppler exhaustif

L'écho-Doppler a été validé pour le diagnostic des thromboses veineuses profondes par rapport à la phlébographie. La sensibilité et la spécificité pour les thromboses proximales sont très satisfaisantes, puisque l'ensemble de la littérature fait état d'une sensibilité et d'une spécificité de 96 % [9]. Il n'en est pas de même pour les thromboses distales, les séries publiées sont discordantes, ce qui explique que le test simplifié de compression veineuse ait été développé. En effet, la sensibilité de l'écho-Doppler pour les thromboses veineuses distales va de 40 à 94 %, la spécificité est comprise entre 73 et 100 % [22–26]. Les performances de l'écho-Doppler au niveau du mollet sont liées à l'observation d'une méthodologie stricte qui inclue le repérage des structures osseuses (tibia, péroné), artérielles (tibiales postérieures, antérieures et fibulaires) et musculaires, l'utilisation d'un appareil d'écho-Doppler de qualité, le choix de la « bonne sonde », l'utilisation du codage couleur, du Doppler puissance et du Doppler pulsé. La position du patient est primordiale, il est recommandé lorsque c'est possible de choisir la position assise pour l'étude du mollet. La méta-analyse de Goodacre [22] sur les performances des ultrasons dans le diagnostic de la TVP résume la situation : l'écho-Doppler couleur et Doppler pulsé (examen exhaustif) (tableau 8.3) a une sensibilité optimale, l'échographie simplifiée de compression a une spécificité optimale.

Méthodologie d'examen 2, échographie de compression simplifiée

Six études prospectives et randomisées ont été effectuées avec ce type de protocole et ont montré une bonne sécurité diagnostique, avec un taux de récurrence thrombo-embolique à 3 mois particulièrement faible, allant de 0,4 à 0,7 % [20], 0,6 % en moyenne.

Écho-Doppler exhaustif ou échographie simplifiée de compression

Ces deux techniques, bien qu'opposées, peuvent co-exister et être utilisées à condition d'avoir validé une stratégie diagnostique qui les prenne en compte et qui prenne en compte d'autres paramètres diagnostiques utiles comme la probabilité clinique et le dosage des D-dimères plasmatiques. Il faut pour cela tenir compte des conditions locales d'exercice (hôpital, service d'urgence, clinique, cabinet libéral) et des possibilités diagnostiques offertes dans le cadre de la prise en charge des TVP. Toute stratégie diagnostique doit être validée de façon prospective, c'est un point important et incontournable. Il est certain que l'échographie simplifiée présente l'avantage d'une formation rapide, utilisable par des techniciens, ce qui, compte tenu du manque de médecins pour les prochaines années, est un argument démographique et économique. Si l'on utilise l'échographie simplifiée de compression à deux reprises chez un même patient, il existe un surcoût par rapport à l'écho-Doppler exhaustif. En termes économiques, la répétition des échographies de compression, lorsque la méthodologie « rapide » est utilisée ne semble pas une stratégie optimale, d'autant que le second examen est le plus souvent négatif.

Suivi écho-Doppler des thromboses veineuses profondes

La première question à débattre est celle de son utilité. L'observation régulière et contemplative d'un thrombus veineux est inutile, même en cas de thrombus mobile. Il n'est pas utile de contrôler le thrombus à une semaine car cela n'a aucun impact sur la prise en charge de la TVP. Les durées des traitements ont été validées sans recours à l'écho-Doppler. L'évolution de la thrombose en échographie ne permet pas d'adapter la durée du traitement. La gestion du traitement avec une surveillance attentive du relais HBPM/AVK ou du traitement par un nouvel anticoagulant oral est par contre nécessaire mais ne justifie pas d'imagerie en dehors de symptômes nouveaux. Il peut y avoir une indication à l'écho-Doppler de contrôle précoce en cas de suspicion de thrombopénie induite par l'héparine (TIH). En revanche, l'écho-Doppler exhaustif est indispensable au terme du traitement anticoagulant (3^e mois ou 6^e mois). Cet examen a pour but de faire le bilan des séquelles, et d'avoir une cartographie précise de l'état veineux avec l'évaluation des diamètres des veines qui restent thrombosées afin

Tableau 8.3 Performance de l'écho-Doppler exhaustif.

Références	Patients (n)	Prévalence TVP			Risque thrombo-embolique à 3 mois, IC95 %
		TVP	Proximales	Distales	
Elias [25]	623	204 (33 %)	112 (55 %)	92 (45 %)	0,5 (0,1-1,8)
Schellong [24]	646	275 (17 %)	121 (44 %)	154 (56 %)	0,3 (0,1-0,8)
Stenvens [25]	445	61 (14 %)	42 (69 %)	19 (31 %)	0,8 (0,2-2,3)
Subramanaian [26]	526	113 (22 %)	49 (43 %)	64 (57 %)	0,2 (0,01-1,3)
Moyenne	3240	653 (20 %)	324 (50 %)	329 (50 %)	0,3 (0,1-1,06)

d'avoir des valeurs références qui seront très utiles en cas de suspicion de récurrence de TVP dans le même territoire.

En pratique, en dehors de l'examen écho-Doppler initial, un second examen est utile à la fin du traitement anticoagulant ou éventuellement avant en cas de complication cliniquement suspectée ou de suspicion de TIH.

Suivi d'une thrombose veineuse profonde en écho-Doppler, devenir du thrombus veineux

Baud [27] a suivi en écho-Doppler de manière prospective 75 patients présentant une TVP. La régression du thrombus (mensuration du diamètre des veines thrombosées) a été observée dans 4 % des cas à J5, 11 % à J10, 51 % à J30, 72 % à J90 et 84 % à 1 an. Cette reperméabilisation du thrombus initial est, dans cette étude, fonction de la topographie de la TVP. L'évolution est plus favorable au niveau des veines jambières, poplitées ou fémorales qu'au niveau iliaque.

Ramshort [28], dans une étude prospective de suivi ultrasonique des TVP, montre une disparition totale du thrombus sans séquelles pariétales dans 40 % des cas. Un suivi plus lointain des TVP peut être envisagé afin de mettre en évidence un reflux profond ou superficiel qui pourra apparaître à moyen et à long terme.

Prandoni [29] rapporte un suivi écho-Doppler de 313 patients ayant présenté une TVP proximale. À 6 mois, il trouve 39 % d'examens normalisés, 58 % à 12 mois, 69 % à 24 mois et 74 % à 36 mois. Sur 58 récurrences de TVP, 41 sont survenues chez les patients qui présentaient une obstruction résiduelle. Le risque relatif est donc de 2,4 dans cette étude de faire une récurrence chez les patients qui présentent une obstruction persistante.

Enfin Palareti et Cosmi [30] confirment que la persistance d'un thrombus résiduel en écho-Doppler 3 mois après l'arrêt des anticoagulants est marqueur d'un risque de récurrence de 13,3 %, alors que ce risque est de 5,7 % s'il n'existe pas de thrombus résiduel. Palareti conclut comme Prandoni que la persistance d'un thrombus serait un facteur de risque de récurrence indépendant. Toutefois la stratégie de décider de la poursuite d'un traitement anticoagulant en fonction de la persistance d'une obstruction résiduelle n'a pas été validée et n'est pas recommandée.

On sait que 50 % des TVP proximales sont à l'origine d'un syndrome post-thrombotique veineux dont les mécanismes sont l'obstruction persistante et le reflux.

Les recommandations récentes (Afssaps 2009 et ACCP 2012) [31, 32] n'occulent pas la valeur du thrombus résiduel mais ne recommandent pas une gestion du traitement anticoagulant sur ce paramètre. Deux études, DACUS [33] et AESOPUS [34] ont comparé une durée du traitement flexible en fonction des résultats de l'écho-Doppler (thrombus résiduel) par rapport à une durée fixe. Le résultat de ces deux études semble montrer que la présence d'un thrombus résiduel pourrait moduler la durée du traitement mais ces résultats restent à confirmer. Il faut noter que le thrombus résiduel en échographie prédit un risque de récurrence de TVP pratiquement aussi fréquent du côté controlatéral à la TVP initiale, ce qui doit emmener à le considérer plus comme un

témoin d'un terrain particulier que comme un prédicteur d'un risque local favorisé par les séquelles de thrombose.

Pour les mesures échographiques, il faut se poser les questions suivantes :

- Où la mesure du diamètre de la veine thrombosée doit-elle être réalisée : pôle supérieur, portion moyenne de la veine thrombosée ?
- Combien de mesures sont à réaliser pour une TVP (portion distale du thrombus ? médiane ? proximale ?) : il faut rester simple et pragmatique et surtout toujours travailler de la même manière.
- Quels repères d'un examen à l'autre ? Le noter dans le dossier du patient.
- Valeur seuil de significativité du diamètre résiduel : 5 mm pour les TVP distales.
- Reproductibilité de la mesure : interobservateurs qualité intermédiaire, par le même opérateur ; très satisfaisante. Idéalement et ce que nous recommandons, au-delà de la mesure de ce diamètre, précision sur les segments mesurés.

Thrombus mobile : entité particulière ? (fig. 8.22)

Initialement, le terme de thrombus flottant était utilisé, avec tout ce que cela comporte comme connotation dangereuse. En fait, plus que d'un thrombus flottant il s'agit d'un thrombus dont le pôle supérieur est mobile, l'autre partie du thrombus étant partiellement ou totalement fixée à la paroi. Le caractère mobile d'un thrombus est parfaitement analysé en mode B (voir fig. 8.19), en mode Doppler couleur ou puissance sur des coupes transversales. L'écho-TM permet d'obtenir un document reproductible, là encore sur des coupes transversales et objectives du caractère mobile du thrombus en montrant sa cinétique de déplacement. Le thrombus mobile est-il potentiellement dangereux et doit-il modifier nos comportements thérapeutiques ? Plusieurs études se sont penchées sur ces deux questions. Baldrige [35] et Caprini [36] ont trouvé un thrombus mobile dans 10 à 26 % des TVP. Pour les mêmes auteurs la fixation aux parois est effective entre 1 et 2 semaines après le diagnostic, mais Voet [37] avance le chiffre de 87 % des thrombi mobiles

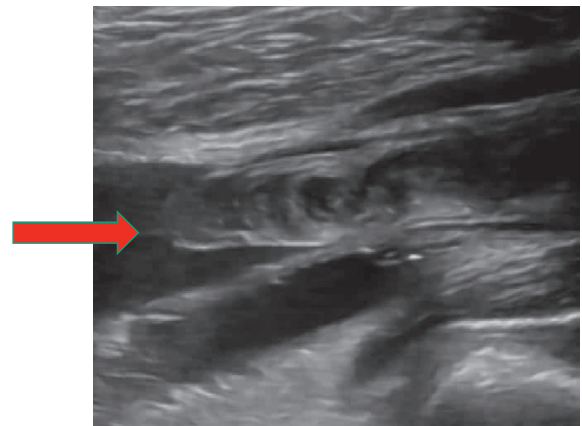


Fig. 8.22 Thrombus mobile veine poplitée.

fixés à la paroi à 3 mois. Il n'existe pas dans la littérature de différence significative de survenue d'une embolie pulmonaire, qu'il y ait ou non un thrombus mobile. Cependant, Baud [27], dans son étude prospective de suivi échographique des TVP, rapporte 54 % d'embolie pulmonaire en cas de thrombus mobile, contre 24 % en cas de thrombus fixe. Mais dans cette étude tous les patients ont bénéficié d'une scintigraphie pulmonaire de ventilation perfusion à J0 et J10, les embolies pulmonaires asymptomatiques et symptomatiques ont été comptabilisées et l'on sait que 50 % des TVP proximales sont à l'origine d'embolie pulmonaire isotopique. Pacouret [38], dans une étude plus récente, a comparé deux populations, l'une présentant une TVP proximale avec thrombus mobile, l'autre sans thrombus mobile. La prévalence des embolies pulmonaires était identique dans les deux groupes à partir du moment où le traitement anticoagulant avait été instauré. Le risque d'un thrombus mobile de grande longueur n'a jamais été évalué en tant que tel dans les études et cette éventualité rare peut emmener à une surveillance particulière mais dans l'immense majorité des cas, le thrombus qualifié de mobile est en fait une simple tête mobile de thrombus.

La pratique quotidienne ne retient pas le caractère péjoratif du thrombus mobile, l'attitude thérapeutique est identique selon le caractère mobile ou non du thrombus y compris en ce qui concerne l'absence d'immobilisation.

Cas particuliers

Syndrome de Cockett

Le syndrome de Cockett ou plus exactement le syndrome de May-Thurner/Cockett appartient aux « pièges veineux ». On a redécouvert cette entité clinique à l'occasion de la publication du 9^e Consensus de l'ACCP [32] et des recommandations de bonnes pratiques cliniques de l'Afssaps [31], qui suggèrent la possibilité de traiter les thromboses veineuses proximales iliaques par des techniques plus agressives : thrombectomie, fibrinolyse, angioplastie. Le syndrome dit de compression de la veine iliaque gauche ou de compression iliocave est connu sous l'étiquette syndrome de May-Thurner aux États-Unis et syndrome de Cockett en Europe. Il s'agit de la compression de la veine iliaque commune gauche entre l'artère iliaque commune droite et le mur antérieur de la vertèbre lombaire. La compression, variable avec la disposition anatomique relative de ces différents éléments, est plus ou moins exacerbée par des troubles acquis ou transitoires de la statique lombosacrée. La compression n'est toutefois qu'un aspect du problème. Dès les premiers travaux, l'attention a surtout été attirée par la présence de matériel endoluminal au niveau de la compression de la veine iliaque commune gauche ou très près de la jonction iliocave. Ces formations (décrites comme éperon [latéral ou central], pont, adhérences, synéchies, brides, diaphragme) sont notées dans 21 à 68 % des cas lors des dissections. La plupart des auteurs les considèrent comme acquises, induites par la compression mécanique et le stress lié au battement artériel [39]. **Leur détection en échographie est hasardeuse.** Trois stades cliniques ont été individualisés : stade 1, asymptomatique ; stade 2, développement de synéchies ; stade 3, thrombose de la veine

iliaque commune gauche. Le stade 2 peut se traduire par une claudication intermittente veineuse, un œdème aggravé par l'orthostatisme et l'orthodynamisme, mais c'est le plus souvent au stade 3, après un épisode de thrombose, que le diagnostic est envisagé.

Le diagnostic d'un syndrome de Cockett au stade 2 repose essentiellement sur la clinique, l'écho-Doppler, la TDM, l'IRM, la phlébographie sélective, l'échographie intravasculaire. Au stade 3, la thrombose est aisée à diagnostiquer. En revanche, si le syndrome de Cockett existe, il ne peut être mis en évidence que si l'on choisit le traitement agressif de la thrombose...

L'écho-Doppler peut mettre en évidence, en cas de syndrome de Cockett, la compression de la veine iliaque commune gauche (fig. 8.23). Il est possible aussi de détecter une accélération du flux veineux à ce niveau au Doppler pulsé. Le ratio des vitesses, s'il est supérieur à 2,5, est un argument hémodynamique de sténose.

Filtre cave (fig. 8.24)

Les ultrasons repèrent les branches métalliques des dispositifs endocaves sans difficulté. Leur perméabilité est affirmée sur la présence d'un flux Doppler pulsé à leur niveau ainsi qu'en amont et en aval, le Doppler couleur confirme cette perméabilité. Il est plus aisé de repérer le filtre cave sur des coupes transversales avant d'étudier sa perméabilité sur des coupes longitudinales. L'échographie peut être utile pour mesurer le calibre de la veine cave inférieure avant la pose.

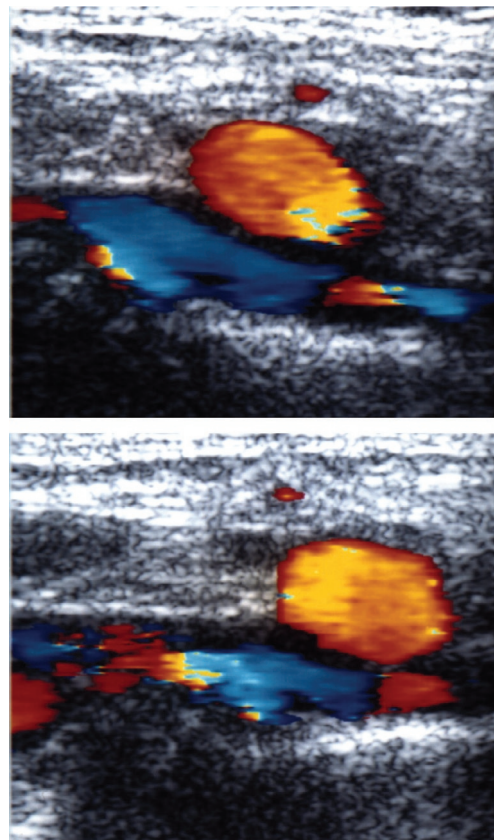


Fig. 8.23 Compression veine iliaque commune gauche par l'artère iliaque commune droite.

Thromboses suspendues

Le plus souvent la TVP est ascendante, une TVP à point de départ proximal, par exemple iliaque, doit faire suspecter une TVP en rapport avec un obstacle. Il s'agit dans la plupart des cas de TVP en relation avec une pathologie de contiguïté. Par exemple, un thrombus localisé uniquement au niveau d'une veine iliaque peut être en rapport à gauche avec un syndrome de Cockett ou à droite avec une pathologie tumorale associée du pelvis. Chaque fois qu'un thrombus suspendu est détecté, il faut avoir le réflexe de rechercher une pathologie de contiguïté quel que soit le segment veineux atteint. De plus, il ne faut pas omettre un paramètre fondamental en matière d'écho-Doppler veineux : l'hémodynamique. La découverte d'un flux continu monophasique au Doppler pulsé au niveau de la veine fémorale, alors que la veine controlatérale présente un flux parfaitement rythmé par la respiration doit attirer l'attention et faire rechercher un obstacle sus-jacent iliaque : thrombose, compression (fig. 8.25) [40–42]. Lorsque la perte de la rythmicité est bilatérale, il faut suspecter une atteinte bi-iliaque ou au niveau de la veine cave inférieure (thrombose, agénésie, compression). Mais attention au thrombus isolée d'une veine iliaque interne qui ne perturbe jamais l'hémodynamique (fig. 8.26).

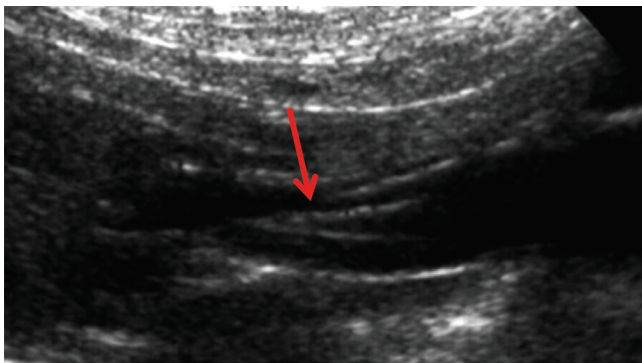


Fig. 8.24 Filtre cave, veine cave inférieure sous-rénale.

Carrefour iliaque ou veine cave inférieure non vus avec forte suspicion de thrombose veineuse profonde

Si l'écho-Doppler n'est pas contributif, il faut demander la réalisation d'un scanner injecté à ce niveau.

Anévrismes veineux poplités

On trouve dans la littérature 117 cas d'anévrismes veineux traités chirurgicalement [43]. Le diagnostic d'un anévrisme veineux poplité est réalisé par l'écho-Doppler, les lésions anatomiques peuvent être affinées par le scanner ou l'IRM. La plupart des anévrismes veineux poplités sont sacciformes. Ils peuvent être le siège d'un thrombus mural dont le potentiel emboligène existe. En cas de découverte d'une telle anomalie, une surveillance écho-Doppler n'est légitime que dans les anévrismes fusiformes dont le diamètre est inférieur à 20 mm. Toutes les autres formes relèvent de la chirurgie. Il ne faut pas appeler anévrisme veineux poplité une dilatation au niveau de la valvule.

Diagnostic des TVP au cours de la grossesse

L'étude EDVIGE [44], dirigée par Le Gal, montre pour la première fois dans ce contexte particulier qu'une échographie simplifiée de compression permet un diagnostic sûr de la TVP avec un suivi à 3 mois post-partum mettant en évidence 1,7 % d'événements thrombo-emboliques veineux en cas d'écho-Doppler négatif. La conclusion de cette étude est que l'écho-Doppler veineux à la recherche d'une TVP durant la grossesse et le post-partum donne les mêmes résultats qu'en dehors de la grossesse et permet d'exclure avec sûreté une TVP en cas d'examen négatif.

Manchon fibrinocruorique post-cathéter

Après l'ablation d'un cathéter veineux, il est souvent visualisé dans la lumière veineuse un aspect de double rail, qui ne correspond pas à un thrombus mais uniquement à l'existence d'un manchon fibrinocruorique qui se délitéra progressivement (fig. 8.27).

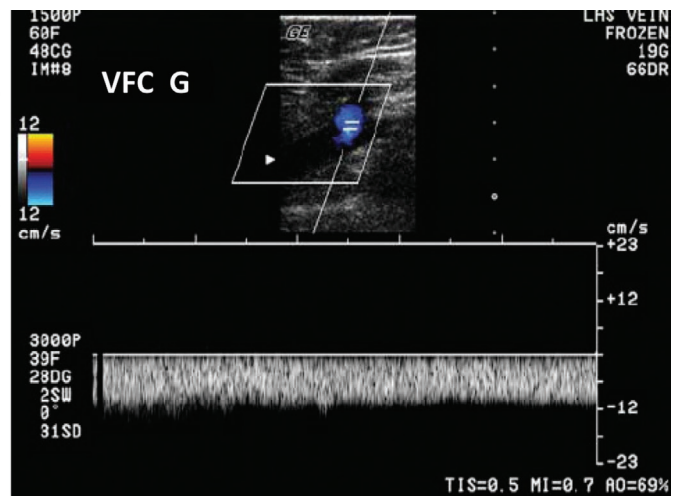
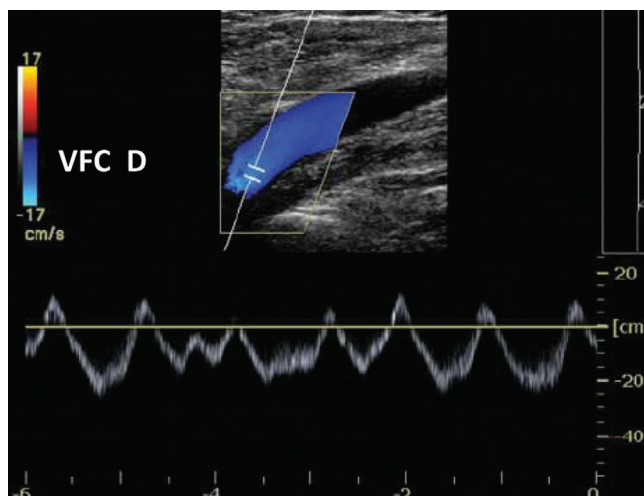


Fig. 8.25 Étude de l'hémodynamique veineuse au niveau fémoral, à gauche flux continu en rapport avec une compression de la veine iliaque par une volumineuse adénopathie.

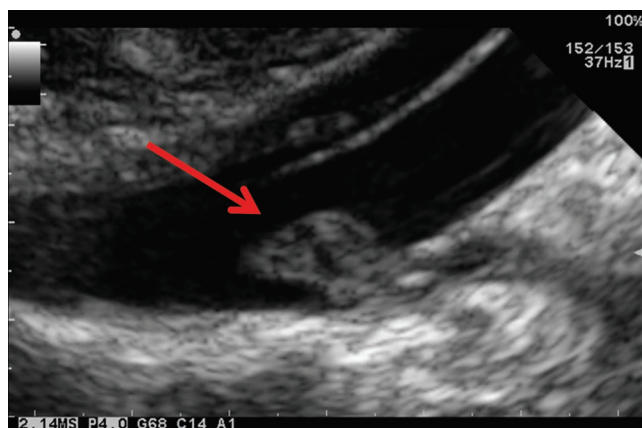


Fig. 8.26 Thrombus de la veine iliaque interne droite en battant de cloche indétectable par un examen « rapide ». L'hémodynamique fémorale était normale dans ce cas.



Fig. 8.27 Veine basilique : manchon fibrinocruorique dans la lumière après ablation du PICC LINE.

Thrombose veineuse superficielle des membres inférieurs

L'examen écho-Doppler en cas de thrombose veineuse superficielle (TVS) des membres inférieurs doit être exhaustif, qu'il s'agisse d'une TVS sur veines variqueuses ou sur veines non variqueuses. En effet, dans un cas sur quatre, une TVS est associée à une TVP comme nous l'ont montré les études POST et OPTIMEV [45]. L'examineur doit donc se focaliser sur l'ensemble du réseau profond, sur tout le trajet des veines grandes et petites saphènes avec une attention particulière aux jonctions saphénofémorales (fig. 8.28) et saphénopoplitées, sans oublier les perforantes proches de la TVS.

Compte rendu de l'examen écho-Doppler exhaustif

Il doit répondre clairement à la question du clinicien, d'autant plus que cette question est précise et argumentée (probabilité clinique faible, intermédiaire ou forte). Ce compte rendu ne se limite pas à un acte technique ; il associe une démarche de stratégie diagnostique et thérapeutique à l'imagerie veineuse. Il nous semble, dans cette optique, important de voir figurer au niveau du compte rendu les points suivants :

- identité du patient ;
- appareillage utilisé, marque, type, année de mise en service ;
- date de l'examen ;
- nom du médecin demandeur ;
- motif de l'examen : circonstances cliniques, notion de facteur déclenchant réversible, non réversible ;
- facteurs de risque veineux ;
- probabilité clinique ;
- résultats du dosage des D-dimères plasmatiques s'ils ont été réalisés ;
- description de la topographie exacte du thrombus : segments veineux atteints, pôle supérieur ;
- diamètres antéropostérieurs des veines thrombosées en millimètre, en précisant éventuellement sur un schéma de l'arbre veineux la situation exacte où les mensurations ont été réalisées et en précisant bien que la mesure est faite avec compression ;
- mise en évidence d'anomalies hémodynamiques, avec notamment l'existence d'un reflux profond ancien découvert lors de l'examen initial ;
- si l'examen est normal mais qu'un diagnostic différentiel est mis en évidence, le préciser ;
- en cas de segments veineux non vus, le détailler et en donner les raisons.

En conclusion, elle doit être claire et concise avec la localisation de la TVP, son caractère récent ou ancien. Cette conclusion doit être accompagnée de recommandations thérapeutiques précises (type d'anticoagulation, durée, contrôles biologiques en fonction du type d'anticoagulation choisie), de recommandations sur la gestion du diagnostic étiologique et la date du prochain examen de contrôle. La standardisation d'un tel compte rendu est indispensable.

Remarque

Un point important : l'iconographie jointe. En cas de TVP, il est souhaitable de limiter cette iconographie aux segments veineux thrombosés, en les zoomant, avec sur le cliché une légende et la mesure du diamètre antéropostérieur. Un tel document pourra en cas d'examen contradictoires devenir un élément important. Ce point nous paraît essentiel, il faut disposer de clichés analysables.

Compte rendu de l'échographie de compression simplifiée

Il diffère peu de ce qui précède sur le plan du fond, pour la forme les veines incompressibles sont nommées et leur diamètre antéropostérieur est noté. Le diagnostic différentiel ne peut être envisagé dans ce contexte. Le schéma veineux n'a ici aucune utilité.

Écho-Doppler veineux exhaustif : examen opérateur-dépendant ?

Trop souvent, le caractère opérateur-dépendant de l'écho-Doppler exhaustif est avancé, l'échographie simplifiée de compression étant une réponse à cette objection. Si l'on veut

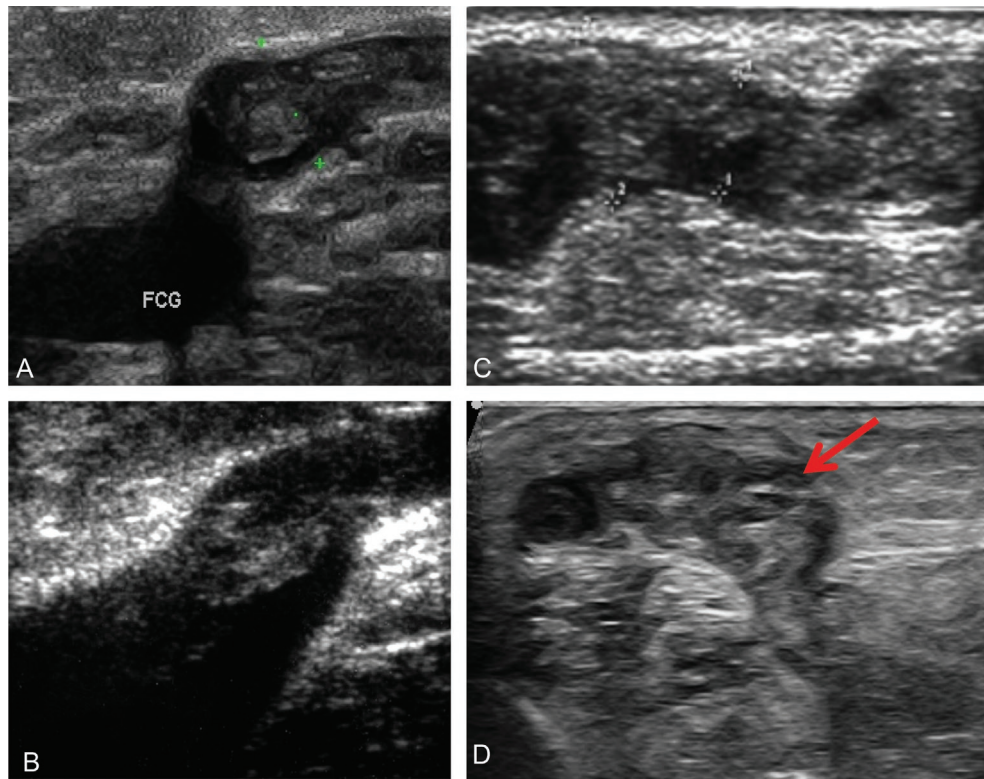


Fig. 8.28 Thrombose de la jonction saphénofémorale (A, B), thrombose variqueuse segmentaire (C), thrombose d'une perforante (D).

aller plus loin dans la controverse, on peut aussi avancer que l'écho-Doppler exhaustif est « machine-dépendant », « malade-dépendant »...

En fait, comme toute technique, l'écho-Doppler exhaustif s'apprend. La reproductibilité entre deux opérateurs indépendants est excellente pour l'écho-Doppler exhaustif. Barrelier [46] l'a bien étudié. Un coefficient kappa supérieur à 0,81 est considéré comme témoin d'un accord entre deux juges qualifié de « très bon ». Le coefficient kappa calculé dans son étude pour le diagnostic de TVP avec localisation du membre atteint était de 0,90. Il était bon à l'étage proximal (0,89) mais aussi à l'étage distal (0,86). Il existe enfin un moyen simple de minimiser la notion d'examen manipulateur dépendant pour l'écho-Doppler exhaustif, c'est l'utilisation systématique de la même méthodologie accompagnée de la rédaction d'un compte rendu standardisé validé et utilisé par la majorité des praticiens.

Bien entendu, la réalisation d'une échographie simplifiée de compression nécessite un apprentissage plus court. Blaivas [47] a proposé pour des médecins urgentistes totalement inexpérimentés une formation de 5 heures réparties en 2 heures de formation théorique et 3 heures de formation pratique. Le pourcentage de réussite était de 98 % dans la recherche de TVP par échographie simplifiée de compression. Jolly [48] conseille aux médecins urgentistes d'observer dans un premier temps des médecins vasculaires pendant une courte période. Ils étaient considérés comme performants après avoir réussi 25 à 30 examens échographiques de compression, validés par les médecins vasculaires, la sensibilité était de 100 % et la spécificité de 75 %.

La Société française de médecine vasculaire a proposé une stratification du niveau d'examen d'une exploration vasculaire fonctionnelle en trois niveaux, le niveau 1 étant un examen simplifié déléguable à un technicien (par exemple une prise de pression) ; le niveau 2 un examen complet « standard », et le niveau 3 un examen d'expertise [49]. L'écho-Doppler de compression peut être un examen de niveau 1, l'écho-Doppler exhaustif est de niveau 2, il ne semble pas exister de niveau 3 dans la recherche d'une TVP. Cet examen, clé de voûte du diagnostic de TVP, doit être toujours le plus complet, réalisable par la majorité.

Écho-Doppler et détection des thromboses veineuses profondes asymptomatiques

Dans les populations à risque élevé de TVP, en chirurgie orthopédique notamment, l'écho-Doppler peut être utilisé pour la recherche d'une TVP. Il faut noter d'emblée que la littérature est défavorable à cette pratique. La sensibilité est modérée, de même que la valeur prédictive positive. La sensibilité rapportée est comprise entre 50 et 67 %, en revanche la spécificité est plus élevée, proche de 90 % [5]. Le problème essentiel dans la détection des TVP asymptomatiques est celui de la méthodologie utilisée.

Le test simplifié de compression semble inapproprié dans ce cas de figure. En effet, les TVP asymptomatiques post-chirurgicales naissent le plus souvent au niveau sural : veines musculaires soléaires surtout, il est donc primordial

d'utiliser un examen écho-Doppler exhaustif avec la méthodologie décrite précédemment.

Dans une revue générale, Nicolaidis et Kalodiki [49] prédisaient en 1993 que l'écho-Doppler couleur deviendrait la méthode de choix pour le dépistage des TVP asymptomatiques. Vingt ans plus tard se pose surtout la question de la nécessité d'une telle recherche.

Il faut insister dans ce contexte sur le travail exemplaire de Barrelier [50] en 1994, qui a montré qu'il n'existait aucune différence dans la détection des TVP symptomatiques et asymptomatiques dans une population de 1 647 patients recevant une prophylaxie par HBPM en orthopédie et traumatologie.

En 2009, Barrelier [51] utilise la recherche d'une TVP distale asymptomatique par écho-Doppler pour moduler la durée du traitement préventif en cas de prothèse totale de genou sur une série prospective de 857 patients. Ce travail souligne la fiabilité de l'écho-Doppler à l'étage des veines de la jambe dans le diagnostic des TVP asymptomatiques.

Le 9^e consensus de l'ACCP en 2012, comme les précédents [32], ne recommande pas la recherche des TVP asymptomatiques par écho-Doppler en chirurgie, notamment en orthopédie, en l'absence de bénéfice démontré du traitement anticoagulant des TVP distales asymptomatiques mises en évidence dans ce cas.

En 2013, Barrelier [52] démontre que l'anticoagulation curative des TVP asymptomatiques, en particulier distales, conduirait à davantage de décès par hémorragie qu'elle ne pourrait en éviter par embolie pulmonaire, ce qui renforce la recommandation de ne pas les dépister en chirurgie orthopédique.

Trop de TVP asymptomatiques sont recherchées inutilement dans la pratique quotidienne, il est urgent de respecter les recommandations qui, toutes, s'opposent à cette démarche.

En revanche, en cas de suspicion de TVP symptomatique chez un patient qui vient d'être opéré, l'écho-Doppler est l'examen de choix.

Il ne faut pas rechercher de TVP asymptomatique en postopératoire.

Écho-Doppler : perspectives d'avenir

Si les appareils que nous utilisons sont de plus en plus performants, on peut se poser la question des évolutions technologiques à venir en matière d'ultrasonographie veineuse, mais certaines de ces évolutions existent déjà.

Produits de contraste

Ils sont inutiles pour l'examen des veines proximales et distales. L'utilisation de sondes de plus en plus performantes nous dispense de l'utilisation des produits de contraste, tout au moins pour l'étude des veines périphériques.

Doppler à large bande

Le mode B-Flow ou autre technologie proche permet la visualisation directe des échos sanguins par une imagerie proche du mode B conventionnel mais qui requiert l'utilisation de pulses ultrasonores codés [53]. Son acquisition est indépendante de l'angle, un peu comme le Doppler puis-

sance. Le mode B-Flow pourrait être intéressant pour l'étude des veines distales.

Acquisition 3D

Évaluer un thrombus veineux en 3D [54] est actuellement possible. La 3D nous fait accéder à la notion de volume. Ce paramètre est *a priori* intéressant en matière de thrombose car on peut imaginer que le « poids » de ce thrombus peut être corrélé à son évolution et à son étiologie. L'application de cette technique dans le suivi évolutif de la tête des thrombi veineux est un développement imaginable.

Conclusion

L'écho-Doppler est actuellement un examen incontournable dans la gestion rationnelle de la MTEV, et notamment le diagnostic de TVP. L'examen exhaustif est en France l'examen de référence, tout en sachant que l'échographie simplifiée de compression est une alternative possible, à la condition qu'elle soit précédée par d'autres tests : évaluation de la probabilité clinique, D-dimères. Le diagnostic de TVP doit être un diagnostic de certitude. Tout doit être mis en œuvre pour que ce diagnostic soit établi avec efficacité, rapidité et sûreté. L'écho-Doppler, quelle que soit la « filière de soins » choisie, est validé dans la littérature et recommandé dans la détection des TVP symptomatiques [55]. L'écho-Doppler, du fait de son caractère non vulnérant et de ses performances, s'inscrit tout naturellement dans une politique de santé qui prend en compte les notions de bénéfice/risque, de coût/efficacité et qui tient compte des souhaits des patients.

L'examen écho-Doppler veineux associe :

- l'anamnèse : pourquoi cet examen est-il demandé ?
- le toucher : palpation du thrombus et test de compression ;
- la vue : mise en évidence du thrombus, visualisation des flux en couleurs ;
- l'ouïe : écoute des flux veineux, réponse aux chasses veineuses.

Il s'agit d'un examen complet qui tient compte en temps réel de tous les paramètres de la physiopathologie veineuse.

Mais le danger est la banalisation dans des situations pour lesquelles cet examen n'a pas été validé comme la recherche de TVP asymptomatiques, conduisant au « sur-diagnostic » et au « sur-traitement » des TVP. C'est pourquoi il faut utiliser une méthodologie d'examen rigoureuse. La formation et la qualification des médecins restent essentielles.

Enfin, il faut mettre en garde toutes celles et tous ceux qui souhaitent pratiquer l'écho-Doppler dans la suspicion de TVP. Aujourd'hui, il y a danger de voir la banalisation de cet examen en l'absence de réel examen usuel de référence. Il y a nécessité d'avoir une méthode exhaustive, rigoureuse et non manichéenne. Une bonne formation et une qualification sont donc essentielles. Il faut faire attention aux « sur-diagnostics » à l'origine d'un « sur-traitement », inutiles et dangereux. De plus, porter un diagnostic à tort de TVP entraîne un « tsunami médical » majeur : contraception orale ; grossesse ; ménopause ; risques en postopératoire, lors de voyage en avion ; etc.

C'est pour cela que la formation initiale est capitale ; elle doit être de qualité, « seniorisée », contrôlée.

Synthèse sur l'évolution du diagnostic de la TVP de 1938 à nos jours

- Phlébographie (1938) : ne montre pas le thrombus mais le défaut d'opacification.
- Doppler continu (1968) : l'absence ou l'altération du son suggèrent l'obstruction veineuse.
- Pléthysmographie avec occlusion veineuse (1974–1997) : quantifie le ralentissement de la vidange veineuse.
- Échographie (1982–1983) : l'image ultrasonique montre, pour la première fois, le thrombus. La méthodologie de l'examen échographique privilégie le test de compression : la présence du thrombus est détectée par sa résistance à l'écrasement.
- Écho-Doppler couleur (1991) : en montrant le flux sanguin, son développement facilite la diffusion de l'examen échodoppler veineux.
- L'échographie-Doppler devient l'examen de référence (1991). Le *gold standard* phlébographique disparaît.
- Les thromboses distales sont recherchées et traitées par les uns, négligées par les autres en attendant CACTUS (2006).
- Le consensus se fait pour un examen écho-Doppler exhaustif anatomique et hémodynamique (2013).

Références

- [1] Sigel B, Popky G, Wagner DK, et al. Doppler ultrasound method for diagnosing lower extremity venous disease. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 127 : 339.
- [2] Day TK, Fish PJ, Kakkar VV. Detection of deep vein thrombosis by Doppler angiography. *Br Med J* 1976; 1 : 618–20.
- [3] Talbot SR. Use of real time imaging in identifying deep venous obstruction : a preliminary report. *Bruit* 1982; 6 : 41–2.
- [4] Laroche JP, Dauzat M. Venous real time ultrasound. Technical proposal illustrated with first results in the diagnosis of deep venous thrombosis (in French). *Journal d'Imagerie Médicale* 1983; 1 : 193.
- [5] Dauzat M, Laroche JP, Charras C, et al. Real Time B Mode Ultrasonography for better specificity in the Noninvasive Diagnosis of Deep Venous Thrombosis. *J Ultrason Med* 1986; 5 : 625–31.
- [6] Franceschi C, Franco C, Luizy F, et al. Précis d'échotomographie vasculaire, Vol. 12. Paris : Vigot ; mars 1985. p. 217–73.
- [7] Boccalon H, Elias A, Chalé JJ, et al. Clinical outcome and cost of hospital vs home treatment of proximal deep vein thrombosis with a low-molecular-weight heparin : the Vascular Midi-Pyrenees study. *Arch Intern Med* 2000; 160 : 1769–73.
- [8] Hull RD, Schellong SM, Tapson VF, et al. Extended-duration thromboprophylaxis in acutely ill medical patients with recent reduced mobility : methodology for the EXCLAIM study. *J Thromb Thrombolysis* 2006; 22 : 31.
- [9] Dauzat M, Laroche JP, Deklunder G, et al. Diagnosis of acute lower limb deep venous thrombosis with ultrasound : Trends and Controversies. *J Clin Ultrason* 1997; 25 : 343–58.
- [10] Lensing AW, Prandoni P, Brandjes, et al. Detection of deep venous thrombosis by real time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320 : 342–5.
- [11] Quinlan DJ, Alikhan BS, Gishen P, et al. Variations in lower limb venous anatomy : implications for us diagnosis of deep vein thrombosis. *Radiology* 2003; 228 : 443–8.
- [12] Bosson JL, Riachi M, Pichot O, et al. Diameters of acute proximal and distal deep venous thrombosis of the lower limb. Proposed reference value for ultrasonography. *Int Angiol* 1998; 17 : 260–7.
- [13] Prandoni P, Lensing AW, Bernardi E, et al. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2002; 88 : 402–6.
- [14] Giannoukas AD, Tsetis D, Kostas T, et al. Suspected acute deep vein thrombosis of the lower limb in outpatients : considerations for optimal diagnostic approach. *World J Surg* 2003; 27 : 554–7.
- [15] Sevestre MA, Labarère J, Casez P, et al. Accuracy of complete compression ultrasound in ruling out suspected deep venous thrombosis in the ambulatory setting. A prospective cohort study. *Thromb Haemost* 2009; 102 : 166–72.
- [16] Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, et al. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis : implications for simplifying the diagnosis process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1993; 153 : 2777.
- [17] Bernardi E, Prandoni P, Lensing AW, et al. D Dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis : prospective cohort study. The Multicentre Italian D Dimer Ultrasound Study Investigators Group. *BMJ* 1998; 317 : 1037–40.
- [18] Bounameaux H, Perrier A, Wells PS. Clinical and laboratory diagnosis of deep vein thrombosis : new cost-effective strategies. *Semin Vasc Med* 2001; 1 : 39–42.
- [19] Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, et al. Simplification of the diagnostic management of suspected Deep Venous Thrombosis. *Arch Intern Med* 2002; 162 : 907–11.
- [20] Bernardi E, Camporese G, Büller HR, et al. Erasmus Study Group. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis : a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300 : 1653–9.
- [21] Quere I, Righini M. Ultrasound-based diagnostic strategies for deep vein thrombosis. *JAMA* 2009; 301 : 933, author reply 934–935.
- [22] Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005; 5 : 6.
- [23] Elias A, Mallard L, Elias M, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003; 89 : 221–7.
- [24] Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89 : 228–34.
- [25] Stevens SM, Elliott CG, Chan KJ, et al. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004; 140 : 985–91.
- [26] Subramanian RM, Heath R, Chou T, et al. Deep venous thrombosis : withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb US findings. *Radiology* 2005; 237 : 348–52.
- [27] Baud JM, Lambros S, Ribadeau-Dumas Ch, et al. Short and medium-term Duplex sonography follow up of deep venous thrombosis of the lower limbs. *J Clin Ultrason* 1998; 26 : 7–13.
- [28] Ramshort B, Benmelen P, Hoenefeld H, et al. Thrombus regression in deep venous thrombosis with Duplex scanning. *Circulation* 1992; 86 : 414.
- [29] Prandoni P, Lensing AWA, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137 : 955–60.
- [30] Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. D-Dimer and residual vein thrombosis assessed at 3 months after anti coagulation withdrawal are independent risk factors for recurrent venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 12–18 July, 2003 ; Special Issue, XIX Congress ISTH, Birmingham.
- [31] Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Guidelines for good clinical practice : prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. *J Mal Vasc* 2010; 35 : 127–36.
- [32] Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 Feb; 141(2 Suppl) : e576S–600S.
- [33] Siragusa S, Malato A, Anastasio R, et al. Residual vein thrombosis to establish duration of anticoagulation after a first episode of deep venous

- thrombosis; The Duration of Anticoagulation based on Compression UltraSonography (DACUS) study. *Blood* 2008; 112 : 511–5.
- [34] Prandoni P, Prins MH, Lensing AW, et al. Residual thrombosis on ultrasonography to guide the duration of anticoagulation in patients with deep venous thrombosis : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150 : 577–85.
- [35] Baldrige ED, Martin MM, Welling RE. Clinical significance of free-floating venous thrombi. *J Vasc Surg* 1990; 11 : 62.
- [36] Caprini JA, Arcelus JL, Hoffman KN, et al. Venous duplex imaging follow up of acute symptomatic deep vein thrombosis of the leg. *J Vasc Surg* 1995; 21 : 472.
- [37] Voet D, Afschrift M. Floating thrombi : diagnosis and follow up by duplex ultrasound. *BMJ* 1991; 64 : 1010.
- [38] Pacouret G, Alison D, Pottier JM, et al. Free Floating Rhombus and Embolic Risk in patients with Angiographically confirmed proximal Deep Venous Thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157 : 305–8.
- [39] Becker F, Luizy F. Syndrome de Cockett, Pièges veineux poplités, Syndrome casse-noisette, Compression du tronc cœliaque. *Précis de médecine vasculaire*, Tome 2. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson; 2011.
- [40] Lin EP, Bhatt S, Rubens D, et al. The importance of monophasic doppler waveforms in the common femoral vein : a retrospective study. *J Ultrasound Med* 2007; 26 : 885–91.
- [41] Barrellier MT, Lezin B, Monsallier JM. Thromboses veineuses profondes iliaques isolées. Étude sur 48 cas recueillis en 7 ans parmi 18 297 écho-Doppler des membres inférieurs. *J Mal Vasc* 2001; 26 : 287–90.
- [42] Doutekis JD, Crowther MA, Foster GA, et al. Does the location of thrombosis determine the risk of disease recurrence in patients with proximal deep vein thrombosis. *Am J Med* 2001; 110 : 515–99.
- [43] Sessa C, Nicolini P, Perrin M, et al. Management of symptomatic and asymptomatic popliteal venous aneurysms. A retrospective analysis of 25 patients and review of literature. *J Vasc Surg* 2000; 32 : 902–12.
- [44] Le Gal G, Kercret G, Ben Yahmed K, et al. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis : prospective study. *BMJ* 2012; 344 : e2635.
- [45] Decousus H, Frappé P, Accassat S, et al. Epidemiology, diagnosis, treatment and management of superficial-vein thrombosis of the legs. *Best Pract Res Clin Haematol* 2012; 25 : 275–84.
- [46] Barrellier MT, Somon MT, Speckel D, et al. L'écho-Doppler dans le diagnostic de Thrombose Veineuse Profonde des membres inférieurs : accord avec 2 opérateurs. *J Mal Vasc* 1992; 17 : 196.
- [47] Blaivas M, Lambert MJ, Harwood RA, et al. Lower extremity Doppler for deep venous thrombosis : Can emergency physicians be accurate and fast? *Acad Emerg Med* 2000; 7 : 120–6.
- [48] Jolly BT, Massarin E, Pigman C. Color Doppler ultrasonography by emergency physicians for the diagnosis of acute deep venous thrombosis. *Acad Emerg Med* 1997; 4 : 129–32.
- [49] Becker F, Luizy F, Baud JM, et al. SFMV. Quality standards for ultrasound assessment (CW-Doppler, Duplex US) of the lower limb arteries in vascular medicine. Report of the French Society for Vascular Medicine. *J Mal Vasc* 2011; 36 : 364–85.
- [50] Nicolaides A, Kalodiki E. Duplex scanning in post-operative surgical patients. *Haemostasis* 1993; 23(Suppl. 1) : 72.
- [51] Barrellier MT, Bosson JL, Vignon C, et al. Echo-Doppler for early diagnosis of deep venous thrombosis in orthopedic surgery and traumatology. A retrospective study of 1 647 patients. *J Mal Vasc* 1994; 19 : 298–307.
- [52] Barrellier MT, Samama CM. Benefit/risk ratio analysis from a possible anticoagulation of asymptomatic deep venous thrombosis in major orthopedic surgery. *J Mal Vasc* 2013; 38 : 178–84.
- [53] Henri P, Tranquart F. Imagerie ultrasonore du sang circulant par le mode B-Flow. *J Radiol* 2000; 81 : 465–7.
- [54] Bressollette L, Guias B, Pineau P, et al. Reconstruction tridimensionnelle calibrée à partir d'images ultrasonographiques. Applications à la mesure volumique des caillots in vitro. *J Mal Vasc* 2001; 26 : 92–6.
- [55] Laroche JP, Righini M. Thrombose veineuse : mode d'emploi. Ed Sauramps Médical; 2004.

Stratégies diagnostiques de la thrombose veineuse profonde

M. Righini, J.-P. Laroche, I. Quéré

PLAN DU CHAPITRE

Tests diagnostiques	85	Stratégie diagnostique pour les patients hospitalisés	95
Que faut-il faire des thromboses distales?	94	Cas particuliers	95
Rapport coût/bénéfice des stratégies diagnostiques de la TVP	94	Stratégie diagnostique en soins primaires	97
		Conclusion	97

Pendant les trois dernières décennies, les stratégies diagnostiques de la thrombose veineuse profonde ont changé de manière significative. L'examen étalon or (*gold standard*) pour le diagnostic de la thrombose veineuse profonde demeure la phlébographie. Toutefois, il s'agit d'un examen invasif, douloureux, cher et soumettant le patient à une dose non négligeable d'irradiations et à une injection de produit de contraste iodé et qui n'est plus guère pratiqué par les radiologues de manière courante. L'introduction de l'évaluation de la probabilité clinique (empirique ou par scores), l'avènement du dosage des D-dimères et de l'échographie veineuse ont largement remplacé la phlébographie dans les stratégies diagnostiques de la thrombose veineuse profonde. Dans ce chapitre, nous rappellerons les tests utiles à la stratégie diagnostique puis nous évoquerons les différentes associations entre ces tests qui ont permis d'aboutir à des stratégies diagnostiques de la thrombose veineuse profonde (TVP) sûres et offrant un rapport coût/efficacité acceptable.

Tests diagnostiques

Probabilité clinique

Les symptômes typiquement associés à une TVP sont la douleur, l'œdème, l'augmentation de volume, une cyanose décline et une augmentation du périmètre du membre atteint. Toutefois, environ 30 % des thromboses ne sont pas associées à ces symptômes et d'autres pathologies peuvent provoquer une symptomatologie similaire. Pris individuellement, les symptômes et signes cliniques sont peu sensibles et peu spécifiques. Pourtant, s'ils sont associés à d'autres éléments anamnestiques tels que la présence de facteurs de risque et les antécédents personnels ou fami-

liaux, ils permettent de classer le patient dans une catégorie à risque faible, intermédiaire ou élevé correspondant à des prévalences respectives de TVP de l'ordre de 10, 30 et 60 % [1]. Cette appréciation clinique initiale (probabilité clinique prétest) est indispensable car elle va influencer la prise en charge ultérieure. En particulier, en présence d'une probabilité clinique forte, certains recommandent d'effectuer une phlébographie même si l'échographie est négative. Au contraire en présence d'une probabilité clinique faible, un dosage de D-dimères négatif permet d'exclure la TVP.

Comment évaluer la probabilité clinique ?

La probabilité clinique empirique correspond à l'évaluation clinique de la prévalence de la maladie que tout praticien exerce dans son activité quotidienne. À partir d'un ensemble de symptômes, de facteurs de risque ou d'antécédents, le clinicien évalue la probabilité que le patient présente ou non la maladie. Le [tableau 9.1](#) rappelle quelques points utiles à cette évaluation.

Probabilité clinique établie à l'aide de scores

Il est évident que l'évaluation de la probabilité clinique empirique :

- est établie avec plus de facilité par le praticien expérimenté ;
- et que des appréciations différentes d'un clinicien à l'autre peuvent survenir.

Pour pallier ces difficultés, des formes standardisées de scores ont été développées et validées de manière prospective [2, 3]. Il s'agit en particulier du score de Wells pour la thrombose veineuse profonde, qui est décliné sous deux formes, la première séparant les patients en trois classes de

probabilité clinique (faible, intermédiaire et élevée) et la seconde distinguant les patients en deux classes probable (*likely*) ou improbable (*unlikely*) d'avoir une thrombose veineuse profonde (tableau 9.2).

Tableau 9.1 Éléments d'évaluation empirique de la probabilité clinique de thrombose veineuse profonde.

Facteurs de risque	– Antécédents personnels ou familiaux thrombo-emboliques veineux – Traumatisme ou chirurgie datant de moins d'un mois – Immobilisation récente – Pathologies médicales telles que : cancer, accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque, maladie pulmonaire obstructive chronique, syndrome néphrotique – Grossesse ou post-partum – Traitement hormonal – Thrombophilie génétique ou acquise – Long voyage de plus de 6 heures
Symptômes	– Douleur unilatérale d'un membre – Augmentation de volume unilatérale d'un membre – Œdème – Cyanose décline
Présence d'un diagnostic alternatif	– Dermo-hypodermite – Kyste de Baker – Rupture tendineuse ou musculaire

Ces deux scores ont été validés dans plusieurs études prospectives. À noter qu'ils sont applicables aussi bien aux patients ambulatoires qu'aux patients hospitalisés. Une analyse attentive de la littérature suggère que d'autres scores très similaires ont été décrits [4]. Trois scores se basaient sur l'analyse multivariée et incluaient quatre à neuf items permettant de classer les patients en trois classes. Ces scores fonctionnaient correctement dans leur cohorte de dérivation mais aucun n'a été validé en dehors de leur contexte de dérivation initial. Deux autres scores de probabilité clinique ont été décrits mais leurs performances étaient modestes [4].

Que choisir : probabilité clinique empirique ou standardisée ?

Des items tels que l'anamnèse familiale, la présence d'une thrombophilie ou les antécédents familiaux ne sont pas pris en compte dans les scores. Dans notre expérience, il arrive occasionnellement (environ 10 % des cas) qu'il y ait une discordance entre le score et la probabilité clinique empirique. Dans cette situation, il a été montré que le médecin choisit toujours son évaluation subjective.

Au vu de performances similaires, que choisir entre l'estimation empirique de la probabilité clinique, exercice quotidien du médecin, et l'utilisation de règles souvent ressenties comme des carcans ?

Il nous semble que l'emploi des scores diagnostiques est un complément particulièrement utile à l'estimation empirique de la probabilité de thrombose veineuse profonde,

Tableau 9.2 Les deux scores de Wells disponibles pour l'évaluation de la probabilité clinique.

Score de Wells en trois classes		Score de Wells en deux classes	
Caractéristiques cliniques	Points	Caractéristiques cliniques	Points
Néoplasie active (traitement en cours ou dans les six derniers mois ou palliatif)	+ 1	Néoplasie active (traitement en cours ou dans les six derniers mois ou palliatif)	+ 1
Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	+ 1	Paralysie, parésie ou immobilisation plâtrée récente des membres inférieurs	+ 1
Alitement récent de plus de trois jours, ou chirurgie majeure dans les quatre semaines	+ 1	Alitement récent de plus de trois jours, ou chirurgie majeure dans les 12 semaines	+ 1
Douleur localisée au niveau d'un trajet veineux profond	+ 1	Douleur localisée au niveau d'un trajet veineux profond	+ 1
Augmentation de volume diffuse d'un membre inférieur	+ 1	Augmentation de volume diffuse d'un membre inférieur	+ 1
Augmentation de volume d'un mollet (diamètre mesuré 10 cm sous la protubérance tibiale supérieure de plus de 3 cm par rapport au mollet controlatéral)	+ 1	Augmentation de volume d'un mollet (diamètre mesuré 10 cm sous la protubérance tibiale supérieure de plus de 3 cm par rapport au mollet controlatéral)	+ 1
Œdème prenant le godet (prédominant au niveau du membre symptomatique)	+1	Œdème prenant le godet (prédominant au niveau du membre symptomatique)	+ 1
Présence d'une circulation veineuse collatérale (non variqueuse)	+ 1	Présence d'une circulation veineuse collatérale (non variqueuse)	+ 1
		Antécédent de TVP	+ 1
Diagnostic alternatif au moins aussi probable que celui de TVP	– 2	Diagnostic alternatif au moins aussi probable que celui de TVP	– 2
Probabilité clinique	< 1	Probabilité clinique	< 2
– Faible	1-2	– Improbable	≥ 2
– Intermédiaire	≥ 3	– Probable	
– Haute			

car ils permettent une plus grande standardisation de cette estimation. Ainsi, les scores devraient permettre la généralisation de l'intégration de la probabilité clinique dans le diagnostic de la maladie thrombo-embolique veineuse, dont ils sont devenus un élément indispensable. Toutefois, ils ont leurs limites et devraient être utilisés comme un complément plutôt qu'un substitut à l'évaluation empirique, qui conserve toute sa valeur. L'enseignement des scores devrait permettre l'amélioration de l'évaluation empirique.

D-dimères

Les D-dimères, produits de dégradation de la fibrine, sont des composants protéiques résultant de l'action de trois enzymes sur les molécules de fibrinogène. Les étapes de leur synthèse sont résumées dans la [figure 9.1](#).

Dans un premier temps, le fibrinogène subit l'action de la thrombine qui élimine les fibrinopeptides A et B (FPA et FPB). Cette action rend le fibrinogène insoluble. Celui-ci se regroupe en monomères de fibrine qui se mettent bout à bout et s'empilent de façon à former des filaments. Une deuxième enzyme, le facteur XIII, lui-même activé par la thrombine, va lier les extrémités terminales de deux monomères de fibrine adjacents, appelés fragments D de la molécule de fibrinogène ou de fibrine. La liaison D = D est ainsi établie. Toutefois, pour voir apparaître les D-dimères, il faut une troisième enzyme, la plasmine, qui coupe ce long filament de fibrine en petits morceaux contenant des liaisons D = D. Selon l'endroit où la plasmine va agir sur la fibrine, cela résulte en une hétérogénéité importante des composants protéiques contenant la liaison D = D, avec des poids moléculaires allant de 170 kDa à plusieurs MDa. Ces phénomènes sont tous activés en cas de thrombose, ce qui explique l'augmentation du taux de D-dimères dans cette situation. L'hétérogénéité des D-dimères explique qu'en fonction du type d'anticorps et du kit proposé par le fabricant, la valeur

d'unité pourra varier selon la méthode utilisée. La notion de seuil n'a donc de signification pour les D-dimères que pour un réactif donné. À noter que cela implique la validation de l'utilité clinique de chaque test de D-dimères selon les étapes suivantes :

- la détermination de la valeur du seuil pour la maladie thrombo-embolique veineuse en confrontant les résultats du test à ceux de critères diagnostiques établis (*gold standard*) ;
- la confirmation de la validité de ce seuil dans des situations cliniques habituelles, le test étant intégré dans une stratégie diagnostique avec suivi des patients chez lesquels le test a exclu la TVP et qui n'ont donc pas été traités par anticoagulants. Néanmoins, le seuil de 500 µg/L est le plus souvent employé pour les tests reposant sur une méthode ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) et a été validé dans de nombreuses études cliniques pragmatiques.

Dosage des D-dimères et types de tests disponibles

Les méthodes de dosage des D-dimères actuellement sur le marché sont essentiellement fondées sur des systèmes latex, ELISA ou sur des tests immuno-turbidimétriques.

Tests de type latex

Les méthodes latex de type semi-quantitatif, sur lame, sont disponibles depuis plusieurs années. Ces tests visualisent la présence de produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine (PDF ou D-dimères) par l'agrégation de particules latex recouvertes d'anticorps anti-D-dimères. Le seuil de sensibilité de ces techniques est de l'ordre de 500 µg/L et les résultats donnés progressent par dilution géométrique, chacune des dilutions étant liée à une réponse qualitative. Ces méthodes sur lame se sont avérées moins sensibles que

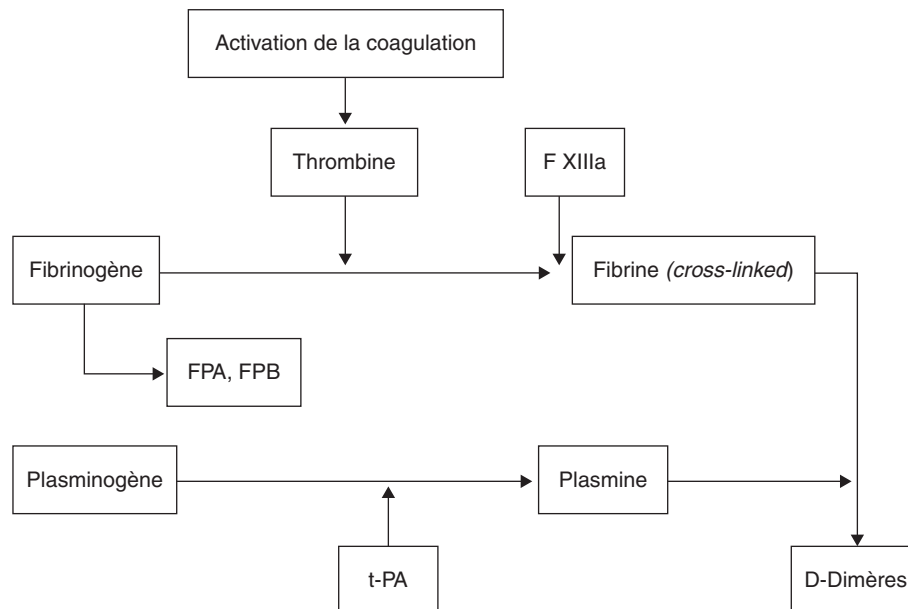


Fig. 9.1 Étapes de la synthèse des D-dimères.

les méthodes ELISA avec des sensibilités rapportées allant de 60 à 90 %. De nombreux travaux ont montré que des échantillons négatifs avec le test latex présentent un taux de D-dimères supérieur au seuil annoncé lorsqu'ils sont mesurés en méthode ELISA. Ces différences sont également observées avec des tests latex enrobés du même anticorps que celui utilisé pour la capture en ELISA. De plus, leur lecture étant visuelle, des discordances inter-observateurs ont également été décrites.

Test sur sang complet

Ce test utilise un anticorps à double spécificité qui est dirigé contre les molécules portant la liaison D = D et contre une protéine membranaire de l'érythrocyte. Au-dessus du seuil prédéfini de D-dimères, on assiste à une agglutination des érythrocytes. Ce test peut être réalisé sur sang capillaire ou sur sang veineux citraté non centrifugé. L'agglutination est lue visuellement et, comme avec les tests latex, cet examen est dépendant de l'examineur. L'avantage est qu'il peut être réalisé sur sang complet, au lit du malade, et que le résultat est lu en deux minutes. Bien que ce test ait été décrit comme relativement fiable dans l'exclusion de la thrombose veineuse profonde chez les patients se présentant aux urgences, la plus grande étude publiée fait état d'une sensibilité de 85 % pour un collectif de patients suspects de thrombose veineuse profonde. D'autres auteurs ont également montré une variabilité inter-observateur importante. De plus, une importante variabilité a également été décrite entre les tests effectués sur sang veineux et sur sang capillaire, avec un coefficient de concordance Kappa aussi bas que 0,59. Néanmoins, et comme nous le verrons ultérieurement, l'association d'un test négatif avec une probabilité clinique faible permet d'exclure le diagnostic de thrombose veineuse profonde avec une bonne sécurité diagnostique.

Techniques ELISA

Les techniques dites ELISA de première génération, apparues à la fin des années 1980, se sont révélées bien plus sensibles. La technique ELISA se base sur la présence d'anticorps anti-D-dimères fluorescents qui vont se lier aux D-dimères. Le taux de fluorescence mesuré est proportionnel au taux de D-dimères. Ces méthodes sont à peu près dix fois plus sensibles que les méthodes au latex, et ces tests sont ceux qui ont démontré l'intérêt du dosage des D-dimères dans l'exclusion de la maladie thrombo-embolique veineuse. Les premiers tests étaient toutefois mal adaptés à une utilisation clinique. En effet, ils étaient effectués par groupe de 40 échantillons et leur réalisation était longue. Cela empêchait de rendre un résultat unitaire (pour un patient donné) à un prix abordable et en temps utile à la décision clinique, notamment en salle d'urgence.

En revanche, les techniques ELISA dites de deuxième génération, souvent complètement automatisées et apparues dès 1995, ont permis l'utilisation de plus en plus étendue de ce dosage dans l'exclusion de la maladie thrombo-embolique veineuse. Ces tests sont caractérisés par une excellente sensibilité (97 à 100 %), la possibilité d'un dosage unitaire et un temps de réalisation qui varie de 25 à 40 minutes. De plus, la généralisation de leur utilisation a permis une diminution de leur prix.

Tests turbidimétriques

Ce type de test a également été utilisé dans le cadre de la suspicion de maladie thrombo-embolique veineuse, en particulier en cas de suspicion d'embolie pulmonaire. Une méta-analyse de neuf études ayant utilisé ce type de test dans le cadre de la suspicion d'embolie pulmonaire a montré de très bonnes performances, similaires aux tests ELISA, avec une sensibilité moyenne de 93 % (IC95 % : 89–96) et une spécificité moyenne de 51 % (IC95 % : 42–59) [5]. À noter qu'une méta-analyse d'études de bonne qualité et réalisée par le même auteur avec une méthodologie similaire avait montré les performances suivantes pour les tests ELISA dans le cadre de l'embolie pulmonaire : sensibilité 94 % (IC95 % : 88–97) et spécificité 45 % (IC95 % : 36–55). On peut donc retenir que ces tests turbidimétriques modernes ont des sensibilités proches de celles des tests ELISA.

Le [tableau 9.3](#) résume les performances relatives des différentes méthodes dans le cadre de la thrombose veineuse profonde.

Il apparaît clairement que le test qualitatif au latex a une moins bonne sensibilité que les tests ELISA ou les tests turbidimétriques. Il est important de constater que des sensibilités très élevées ont été également rapportées pour les tests ELISA de deuxième génération [6].

Le [tableau 9.4](#) est un résumé des types de tests disponibles sur le marché (liste non exhaustive).

D-dimères et diagnostic de thrombose veineuse profonde

Chez les patients symptomatiques ou suspects d'une TVP, l'examen diagnostique clé est actuellement l'échographie de compression veineuse en mode B. La phlébographie demeure l'examen de référence mais est de moins en moins pratiquée en raison de son coût et des désagréments qu'elle implique. La crainte de la TVP et de ses complications immédiates et tardives (l'embolie pulmonaire et le syndrome post-thrombotique) fait que le nombre de patients adressés aux spécialistes ou aux centres de référence pour pratiquer une échographie de compression veineuse des

Tableau 9.3 Estimation des performances diagnostiques des différentes classes de D-dimères disponibles pour l'exclusion de la thrombose veineuse profonde (adapté de Di Nisio et al. [7]).

Type de test	Thrombose veineuse profonde	
	Sensibilité (IC95 %)	Spécificité (IC95 %)
ELISA en microplaque	94 (86–97)	53 (38–68)
ELISA avec détection en fluorescence (ELFA)	96 (89–98)	46 (31–61)
Immunofiltration sur membrane	89 (76–95)	53 (37–68)
Latex		
– Qualitatif	69 (27–93)	99 (94–100)
– Semi-quantitatif	85 (68–93)	68 (53–81)
– Quantitatif	93 (89–95)	53 (46–61)
Test manuel sur sang complet	83 (67–93)	71 (57–82)

Tableau 9.4 Principales caractéristiques des tests D-dimères disponibles sur le marché (liste non exhaustive).

Technique	Exemples	Sensibilité	Spécificité	Remarques
ELISA en microplaque	Asserachrom Ddi (Stago) Enzygnost (Dade-Behring)* Dimertest Gold (Agen)*	Élevée	Basse	Considéré comme le <i>gold standard</i> ; réalisation trop lente pour utilisation en clinique ; observateur-indépendant
ELISA avec détection en fluorescence (ELFA)	Vidas DD (Biomérieux) AxSym D-dimer (Abbott) Stratus D-dimer (Dade-Behring)	Élevée	Basse	Sensibilité similaire aux ELISA en microplaque ; quantitatif ; de réalisation rapide ; observateur-indépendant
ELISA avec détection en chemiluminescence	Immulite (Siemens)	Élevée	Basse	Sensibilité similaire aux ELISA en microplaque ; quantitatif ; de réalisation rapide ; observateur-indépendant
ELISA et <i>time-resolved fluorescence</i>	Innotrac Aio	–	–	Pas d'étude clinique disponible ; observateur-indépendant
Immunofiltration et type sandwich	NycoCard (Nycomed)	Élevée-intermédiaire	Basse-intermédiaire	Sensibilité diminuée par rapport aux ELISA en microplaque ; quantitatif ; de réalisation rapide ; observateur-indépendant
	Cardiac D-dimer (Roche)	Élevée	Élevée	Peu d'études disponibles, résultats prometteurs
Agglutination au latex semi-quantitative	Dimertest Latex (IL) Fibrinosticon (BioMérieux) Ddi Latex (Stago)	Intermédiaire	Intermédiaire	Rapide, mais insuffisamment sensible pour utilisation clinique ; observateur-dépendant
Agglutination au latex manuelle sur sang complet	SimpliRED (Agen) Clearview Simplify D-dimer (Agen)	Élevée-intermédiaire	Intermédiaire	Rapide, réalisable sur sang complet. Exclusion de la TVP en association avec une probabilité clinique faible ; observateur-dépendant
Agglutination au latex de seconde génération (immuno-turbidimétrique)	Tina-quant (Roche) Liatest (Stago) Automated Dimertest (Agen) MDA D-dimer (BioMérieux) Turbiquant (Dade-Behring) Miniquant D-dimer (Trinity) HemosIL Dimertest HS (IL) Innovance D-dimer (Dade-Behring)	Élevée	Intermédiaire	Rapide et quantitatif ; sensibilité comparable aux ELISA en microplaque ; observateur-indépendant

* Actuellement non disponible.
TVP : thrombose veineuse profonde.

membres inférieurs a constamment augmenté ces dernières années. Il s'agit d'ailleurs de patients avec des probabilités cliniques relativement faibles chez qui on cherche de plus en plus à exclure et non à confirmer la maladie. Cela a abouti à une diminution drastique de la prévalence de la TVP parmi les patients cliniquement suspects qui est passée de 50 % à moins de 25 %. Bien que l'échographie soit non invasive, elle demeure relativement coûteuse, n'est pas disponible partout et nécessite une certaine compétence technique. Il est clair que dans ce contexte, un test facile à réaliser et hautement sensible est particulièrement intéressant. Il peut en effet aider à exclure la maladie chez un pourcentage non négligeable de patients, de manière rapide, sûre et économique. Comme nous allons en discuter ci-dessous, les D-dimères conviennent parfaitement à cette description. Il faut souligner qu'ils présentent sans doute un intérêt plus important chez des sujets ambulatoires à faible prévalence de comorbidité que chez des sujets hospitalisés, âgés, atteints d'infection, de cancer ou en situation postopératoire.

Études pragmatiques incluant les D-dimères dans l'exclusion de la TVP

Test sur sang complet

La première étude pragmatique a été publiée par Ginsberg et al. [8]. Il s'agissait d'une étude prospective multicentrique qui a associé un test sur latex rapide (SimpliRED, Agen Biomédical, Brisbane, Australie) et la pléthysmographie veineuse. Le SimpliRED est un test manuel semi-quantitatif au latex effectué sur sang complet qui peut être réalisé au lit du malade en quelques minutes. Dans l'étude de Ginsberg, en présence d'une pléthysmographie et d'un test D-dimère normal, les patients n'étaient pas anticoagulés et leur suivi à trois mois avait permis de calculer une valeur prédictive négative de 98,5 %. Bien que le test D-dimères utilisé ne soit de loin pas idéal par ses performances diagnostiques et que la pléthysmographie ne soit plus utilisée dans le diagnostic actuel de la TVP, il s'agit néanmoins de la première étude ayant utilisé le résultat des D-dimères pour orienter les décisions cliniques [8].

Par la suite, le même test a été évalué en comparaison à la phlébographie. Par rapport à cet examen de référence, les performances du test D-dimères SimpliRED étaient : sensibilité 89 %, spécificité 77 % et une valeur prédictive négative de 96 % [9]. Toutefois, des sensibilités aussi basses que 66 % ont été rapportées dans certaines études. Dans une étude prospective pragmatique, les patients avec une probabilité clinique faible et un taux de D-dimères négatif avaient un taux d'événements thrombo-emboliques à trois mois de 1,8 % (IC95 % : 0,9–3,3) [10]. Dans deux études canadiennes successives, la présence d'un test D-dimères SimpliRED négatif réduisait l'incidence de TVP de 2,5 % et 5,6 % dans la classe de probabilité clinique faible à moins de 1 % pendant le suivi à trois mois (voir [tableau 9.2](#) pour la définition d'une probabilité clinique faible par le score de Wells). Ces études suggèrent que, malgré une sensibilité relativement limitée du test, son association avec une probabilité clinique faible permet une exclusion sûre du diagnostic de TVP.

Vidas D-Dimer ELISA

Un test normal (*rapid ELISA assay*, VIDAS D-Dimer Exclusion, bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France ; *cut-off* < 500 ng/mL) a été associé à une sensibilité de 100 % lorsque comparé à la phlébographie dans deux études. Dans plusieurs études pragmatiques prospectives incluant des patients se présentant aux urgences pour une suspicion de TVP, la sensibilité rapportée variait entre 98 et 99 %, ceci sur un collectif total de 2 239 patients et quelle que soit la probabilité clinique. Ces données suggèrent que l'excellente sensibilité du test permet d'exclure la TVP de manière sûre chez les patients avec une probabilité clinique faible ou intermédiaire, voire chez les patients avec une probabilité clinique forte. Cela est bien sûr un avantage par rapport au test SimpliRED. Toutefois, l'association d'une probabilité clinique élevée et d'un taux de D-dimères normal est une situation rare (moins de 1 % des cas se présentant avec suspicion de maladie thrombo-embolique veineuse), dans laquelle il semble raisonnable de poursuivre la démarche diagnostique. Il est d'ailleurs relativement inconfortable pour le clinicien dans cette situation d'écarter une pathologie grave sans diagnostic d'imagerie. Une autre manière de procéder est de ne pas doser les D-dimères en présence d'une forte probabilité clinique, comme le suggèrent les recommandations de la British Thoracic Society concernant les stratégies diagnostiques de l'embolie pulmonaire [11].

Tests rapides turbidimétriques

Dans deux études prospectives, la sensibilité d'un test turbidimétrique normal (Tina-quant, *cut-off* < 500 ng/mL, Roche Diagnostica, Mannheim, Germany) pour l'exclusion de la TVP variait entre 91 et 98 % et la spécificité de 44 à 51 %. Dans une autre étude prospective, la combinaison d'un test normal et d'une probabilité clinique faible était associée à une valeur prédictive négative de 99,4 % [12].

Intégration de la probabilité clinique et des D-dimères dans un seul score

Le groupe d'Amsterdam a validé l'utilisation d'un nouveau score de prédiction qui inclut les D-dimères

Tableau 9.5 Score intégrant la probabilité clinique et le dosage des D-dimères (adapté de Buller et al. [13]).

Variable	Points
Homme	1
Contraception orale	1
Chirurgie dans le mois précédant	1
Absence de traumatisme local	1
Circulation collatérale	1
Différence de périmètre du mollet ≥ 3 cm*	2
D-dimère anormal (Clearview Simplify)**	6
Score ≤ 3 points : pas d'échographie; score ≥ 4 points : échographie	
* Mesuré 10 cm en dessous de la tubérosité tibiale. ** Inverness Medical, Bedford, United Kingdom.	

([tableau 9.5](#)) [13]. Ce score a été développé pour les généralistes dans le but de leur permettre une exclusion rapide du diagnostic dans une proportion importante de patients, ce qui évite donc une demande de consultation ultérieure pour une échographie. Le test D-dimères utilisé dans ce score est un test qui se fait sur sang capillaire, d'interprétation visuelle (de type test de grossesse), qualitatif et dont le résultat est disponible en 10 minutes environ.

Dans cette étude prospective, 1 028 patients ont été directement inclus par les généralistes. Les patients qui avaient un score inférieur ou égal à trois points n'étaient pas adressés pour une échographie, alors que ceux qui avaient un score de quatre points ou plus bénéficiaient d'une échographie. Presque la moitié, 500 (49 %), avait un score inférieur ou égal à trois, n'a pas bénéficié d'autres tests diagnostiques et n'a pas été anticoagulée. Le taux d'événements thrombo-emboliques veineux était de 1,4 % (IC95 % : 0,6–2,9) (7/500). L'autre moitié de patients (502/1028, 49 %) avaient un score supérieur ou égal à quatre points. L'échographie a été effectuée chez 499 patients et montrait une TVP chez 125 patients (25 %). Parmi les 374 patients ayant eu une échographie négative, le taux d'événements thrombo-emboliques veineux à trois mois était de 1,1 % (IC95 % : 0,3–2,7) (4/374). Les conclusions des auteurs sont que cette règle de prédiction, incluant un D-dimère qualitatif de lecture visuelle rapide, permet aux médecins de premier recours d'exclure de manière sûre une TVP chez environ la moitié des patients, sans la nécessité d'un examen ultrasonographique. Ces résultats paraissent bien sûr alléchants. Toutefois, il est évident que le score « tient » surtout par le dosage des D-dimères (un D-dimère positif vaut six points dans le score). On peut d'ailleurs se demander si cette intégration de la probabilité clinique et des D-dimères dans un seul et même score ne nuit pas à l'importance d'une bonne évaluation clinique du patient avant la réalisation de tout test diagnostique.

Échographie de compression veineuse

Depuis son introduction dans les années 1980, l'échographie veineuse est devenue le test de référence pour la confirmation ou l'exclusion du diagnostic de TVP dans la pratique

de tous les jours. Toutefois, il n'y a pas eu de standardisation unanime quant à la manière de réaliser cet examen, ce qui fait que l'échographie de compression en mode B, le Doppler pulsé ou le Doppler couleur sont utilisés de manière variable d'un centre à l'autre ou d'un expert à l'autre.

Évolution de l'examen échographique Échographie de compression en deux points

Dans l'étude princeps de Lensing et al. [14], publiée en 1989, le protocole d'échographie consistait en un examen de compression en deux points, avec une visualisation de la veine fémorale commune et de la veine poplitée. La restriction de l'examen à ces deux points se fondait sur des séries phlébographiques chez les patients symptomatiques qui montraient l'extrême rareté des thromboses suspendues au niveau de la veine fémorale superficielle. À noter qu'effectivement ce type d'échographie limitée s'est révélé sûr dans des stratégies diagnostiques utilisant deux examens à une semaine d'intervalle [3, 10, 15–17], et nous reviendrons sur ce concept d'échographie, dite « sériée », par la suite.

Échographie proximale dite « étendue »

Avec l'accumulation de l'expérience dans l'utilisation de l'échographie, l'examen ultrasonographique a ensuite été étendu à la veine fémorale superficielle [18]. Ces protocoles utilisant l'échographie dite « étendue » analysaient donc les veines fémorales communes, superficielles et la veine poplitée jusqu'à ce qui a été décrit dans la plupart des études

comme la trifurcation poplitée, alors qu'il s'agit en réalité d'un confluent veineux réunissant les veines fibulaires et tibiales postérieures. Ce type de protocole échographique a été validé dans des stratégies diagnostiques utilisant le concept de l'échographie sériée, mais également comme test échographique unique dans une stratégie où il était associé à l'évaluation de la probabilité clinique et au dosage des D-dimères (tableau 9.6).

Échographie complète

Les protocoles d'examens échographiques décrits ci-dessus ignorent les thromboses distales et iliaques ou cave inférieure. Par conséquent, certains auteurs ont proposé un protocole d'examen standardisé pour l'examen de toutes les veines du membre inférieur. L'utilisation de l'échographie complète comme unique test en présence d'une suspicion de TVP a été validée dans quatre études prospectives qui ont démontré une très bonne sécurité diagnostique (tableau 9.7) [19–22]. Les limites de cet examen sont décrites par la suite.

Performances de l'examen échographique

L'échographie de compression veineuse s'est révélée hautement sensible et spécifique pour le diagnostic des thromboses veineuses proximales, mais ses performances sont moindres pour des thromboses des veines de la jambe [23, 24]. Par définition, les thromboses jambières concernent les veines infrapoplitées, c'est-à-dire les veines tibiales antérieures, postérieures et fibulaires et les veines musculaires,

Tableau 9.6 Performance et sécurité diagnostique de l'échographie proximale répétée (les thromboses distales n'étaient pas recherchées dans ces études).

Source, année	Patients (n)	Prévalence de la TVP (%)	Proportion de TVP proximales détectées par le second examen échographique % (IC95 %)	Risque thrombo-embolique à trois mois % (IC95 %)*
Birdwell et al. [15] 1998	405	16	2 (0,8–4,2)	0,6 (0,1–2,1)
Cogo et al. [16], 1998	1 702	24	0,9 (0,3–1,2)	0,7 (0,3–1,2)
Bernardi et al. [17], 1998	946	28	5,7 (1,9–12,8)	0,4 (0–0,9)
Wells et al. [3], 1997	593	16	1,8 (0,3–5,2)	0,6 (0,1–1,8)
Kraaijenhagen et al. [10], 2002	1 756	22	3 (1,9–5,2)	0,7 (0,3–1,6)

* Pendant un suivi de trois mois chez des patients non traités après deux examens échographiques normaux des veines proximales.

Tableau 9.7 Performances et sécurité diagnostique d'un seul examen échographique complet (proximal et distal).

Source, année	Patients (n)	Prévalence de la TVP % (n)			Risque thrombo-embolique à trois mois % (IC95 %)*
		Toutes TVP confondues n (%)	TVP proximales n (%)	TVP distales n (%)	
Elias et al. [19], 2003	623	204 (33)	112 (55)	92 (45)	0,5 (0,1–1,8)
Schellong et al. [20], 2003	1 646	275 (17)	121 (44)	154, (56)	0,3 (0,1–0,8)
Stevens et al. [21], 2004	445	61 (14)	42 (69)	19 (31)	0,8 (0,2–2,3)
Subramaniam et al. [22], 2005	526	113 (22)	49 (43)	64 (57)	0,2 (0,01–1,3)

* Pendant un suivi de trois mois chez des patients non traités après un seul examen des veines proximales et distales.

gastrocnémiennes ou soléaires. Une méta-analyse fréquemment citée, publiée par Kearon et al. [23], a rapporté une sensibilité de 95 % et une spécificité de 97 % pour les TVP proximales alors que les valeurs étaient respectivement de 50–75 % et de 90 % pour les TVP distales. Les moindres performances de l'échographie veineuse à l'étage sural et la crainte de l'extension proximale de la thrombose veineuse surale conditionnent la démarche et les algorithmes diagnostiques en cas de suspicion de TVP. L'extension potentielle de la thrombose surale a amené les équipes qui ne recherchent pas les thromboses surales à développer le concept d'échographie proximale sériée, qui repose sur la répétition d'une échographie proximale à J7 en cas de premier examen négatif, ceci dans le but de détecter l'extension d'une éventuelle TVP surale au niveau proximal [16].

Échographie sériée proximale

Comme déjà évoqué, la stratégie diagnostique encore la plus fréquemment utilisée de nos jours est l'échographie sériée proximale. La base logique de l'échographie répétée à J7 est la détection, lors du second examen échographique,

de l'extension d'une éventuelle TVP distale. Il faut toutefois noter que la réalisation de l'examen échographique n'est pas complètement identique dans ces études qui ont testé l'échographie sériée. En effet les premières études utilisaient un examen de compression limité en deux points (avec une visualisation uniquement de la veine fémorale commune et de la veine poplitée), alors que certains protocoles utilisaient une échographie étendue avec visualisation de la veine fémorale commune, de la veine fémorale superficielle et de la veine poplitée jusqu'à son confluent. Dans toutes ces études, l'échographie de compression est de toute façon limitée au réseau veineux profond proximal, sans visualisation des veines distales. En cas de suspicion clinique de TVP, les patients bénéficient d'une première échographie de compression proximale limitée au niveau fémoral commun et poplitée. En cas de test positif, le traitement est débuté. En cas de test négatif, une deuxième échographie de compression est réalisée à J7. Les patients avec une deuxième échographie normale sont considérés comme n'ayant pas de TVP. Le [tableau 9.8](#) résume les principales études utilisant l'échographie proximale sériée.

Tableau 9.8 Principales stratégies diagnostiques validées en présence d'une suspicion clinique de thrombose veineuse profonde.

Référence	Stratégie diagnostique	PC	Type de DD	Nb de patients (n)	Prévalence de la TVP (%)	Taux d'événements TE à trois mois % (IC95 %)
Cogo et al. [16]	US 4 points à J1 et J7	–	–	1 702	24	0,7 (0,3–1,2)
Birdwell et al. [15]	US 4 points à J1 et J7	–	–	405	16	0,6 (0,1–2,1)
Kraaijenhagen et al. [10]	US 4 points à J1, si US+, Ttt; si US–, DD, si DD–, pas de Ttt; si DD+, US 4 points à J7 PC en analyse post hoc	Wells 3 classes	SimpliRED, Agen Biomédical LTD, Brisbane, Australia	1 756	22	0,7 (0,3–1,6)
Tick et al. [27]	PC; si PC faible, US 4 points; si US+, Ttt; si US–, pas de Ttt; si PC modérée-élevée, US 4 points; si US–, DD; si DD–, pas de Ttt; si DD+, US 4 points à J8	Wells 3 classes	SimpliRED, AgenBiomédical LTD, Brisbane, Australia	811	41	1,0 (0,4–2,4)
Wells et al. [3]	PC; si PC faible, US étendue unique, si –, pas de Ttt, si +, Ttt; si PC intermédiaire, US à J7, si US–, pas de Ttt, si US+, Ttt; si PC élevée et US–, phlébographie	Wells 3 classes	–	593	16	0,6 (0,1–1,8)
Bernardi et al. [17]	US à J1, si normal; DD, si DD–, pas de Ttt, si DD+, US répété à J7	–	ELISA; Instant-IA D-dimer kit, Stago, Asnières, France	946	28	0,4 (0–0,9)
Perrier et al. [1]	PC; DD, si DD–, pas de Ttt; si DD+, US étendue, si US+, Ttt, si US–, attitude selon PC; si PC non forte, pas de Ttt; si PC forte, phlébographie	Empirique	ELISA, Vidas D-dimer, BioMérieux, Marcy-l'Étoile, France	474	23	2,6 (0,2–4,9)
Elias et al. [19]	US complète à J1	–	–	623	33	0,5 (0,1–1,8)
Schellong et al. [20]	US complète à J1	–	–	1 646	17	0,3 (0,1–0,8)
Stevens et al. [21]	US complète à J1	–	–	445	14	0,8 (0,2–2,3)
Subramaniam et al. [22]	US complète à J1	–	–	526	22	0,2 (0,01–1,3)

DD : D-dimères; J : jour; PC : probabilité clinique; TE : thrombo-embolique; Ttt : traitement; US : échographie de compression.

Études utilisant l'échographie sériée avec examens limités en deux points

Deux études prospectives ont été effectuées avec ce type de protocole et ont montré une bonne sécurité diagnostique, avec un taux de récides thrombo-emboliques à trois mois (et six mois pour l'une d'entre elles) particulièrement faible de 0,6 % (IC95 % : 0,1–2,1) et de 0,7 % (IC95 % : 0,3–1,2) [15, 16]. Rappelons que ces résultats sont excellents et tout à fait comparables aux seules données disponibles sur le risque de récide thrombo-embolique trois mois après une phlébographie normale, qui est de 1,9 % [25].

Échographie sériée étendue en association avec d'autres tests diagnostiques

Par la suite, pour diminuer le nombre de patients nécessitant un second examen échographique, certains auteurs ont proposé l'utilisation de l'échographie sériée et des D-dimères. Ainsi, Bernardi et al. [17] ont réalisé une stratégie où les patients avec une première échographie négative avaient un dosage de D-dimères. En cas de test négatif, les patients ne recevaient pas de traitement anticoagulant et n'étaient pas revus pour le second examen échographique. En cas de D-dimères positifs, le second examen échographique était effectué. L'utilisation des D-dimères diminuait de 80 % la proportion de patients nécessitant ce second examen et la sécurité diagnostique était excellente avec un taux d'événements thrombo-emboliques à trois mois de 0,4 % (IC95 % : 0–0,9) [17].

Ultérieurement, l'utilisation de la probabilité clinique a également été incluse dans les stratégies utilisant l'échographie sériée comme test de référence. Ainsi Wells et al. [3] ont démontré dans une étude prospective que les patients avec une probabilité clinique faible et une échographie proximale négative ne nécessitaient pas de second test échographique. À noter toutefois que dans les deux études qui viennent d'être citées, le test échographique utilisé n'était plus une simple compression en deux points au niveau fémoral commun et poplité, mais un test de compression étendu analysant la veine fémorale commune jusqu'au confluent poplité dans son ensemble [3, 17].

Limites du second examen échographique

La réalisation du second examen échographique est évidemment un inconvénient majeur de ces stratégies aussi bien pour les patients que pour les unités de médecine vasculaire, souvent surchargées. De plus, son utilité a été contestée. En effet, dans la plupart des cas, les patients présentant une TVP sont diagnostiqués lors du premier examen échographique. Une majorité des patients subit donc une seconde échographie non nécessaire et peu rentable. Ainsi, dans l'étude princeps de Cogo et al. [16], moins de 1 % des patients avait une thrombose proximale détectée lors du second examen échographique. Par la suite, et en tenant compte d'autres études utilisant l'échographie sériée, il a pu être démontré que seulement 0,9 à 5 % des patients ont une TVP décelée lors du second examen [26]. Une stratégie diagnostique ultérieure, validée dans une étude de suivi, a montré que l'utilisation de la probabilité clinique et d'un test D-dimères ELISA rend ce second examen échographique non indispensable, avec un risque thrombo-embolique à trois mois acceptable (2,6 % ;

IC95 % : 1,2–4,9) [1]. À nouveau cette étude utilisait un protocole d'échographie étendue.

D'autres études ont suggéré la bonne sécurité des stratégies diagnostiques utilisant la probabilité clinique, le dosage des D-dimères et un examen échographique se limitant à l'analyse de la veine fémorale commune jusqu'au confluent poplité [10, 27].

Toutefois, la nécessité d'un diagnostic d'exclusion rapide et parfois la non-disponibilité immédiate d'un dosage des D-dimères, de même que l'amélioration des appareils échographiques ont abouti à la validation d'études utilisant comme seul test diagnostique une échographie complète de tous les segments veineux du membre inférieur, y compris l'examen des veines distales.

Échographie complète (proximale et distale)

Plusieurs études prospectives utilisant un seul examen proximal et distal ont été publiées. Dans ces études, les patients ayant une thrombose proximale ou distale étaient traités et ceux ayant un examen échographique complet négatif étaient suivis pendant trois mois pour détecter la survenue d'éventuels événements thrombo-emboliques [19–22]. Ces études montrent que l'échographie complète est très sûre, avec un risque de survenue d'un événement thrombo-embolique inférieur à 1 %. En revanche, l'analyse de ces études met en évidence un problème majeur qui est la proportion de patients anticoagulés pour une thrombose distale. Comme le montre le [tableau 9.7](#), un patient sur deux est anticoagulé pour une thrombose distale dans ces études sans que cela n'améliore le taux d'événements thrombo-emboliques veineux à trois mois. Celui-ci est en effet identique à celui des études se fondant sur l'échographie proximale seule où les thromboses distales n'étaient ni traitées ni recherchées. Par conséquent, le problème majeur lié à la réalisation d'une échographie complète et à l'anticoagulation systématique des thromboses distales est le risque d'anticoaguler une proportion importante de patients pour lesquels la nécessité de ce traitement reste discutée. Le [tableau 9.8](#) résume les principales stratégies diagnostiques validées en présence d'une suspicion clinique de TVP.

Quelle stratégie choisir : échographie sériée ou échographie complète ?

Une étude a comparé l'échographie sériée à la réalisation d'un seul examen (proximal et distal) chez plus de 2 000 patients avec une suspicion clinique de TVP ([tableau 9.9](#)) [28].

Le taux d'événements thrombo-emboliques à trois mois était similaire dans les deux bras de l'étude : 0,9 % (IC95 % : 0,3–1,8) dans le bras échographie sériée contre 1,2 % (IC95 % : 0,5–2,2) dans le bras échographie complète [28]. Donc, en termes de sécurité diagnostique pour les patients, les deux stratégies se valent. Toutefois, il est important de faire remarquer que dans le bras échographie complète, 24 % (65/278) des patients ont été anticoagulés pour une TVP distale, sans que cela ne réduise le taux d'événements thrombo-emboliques veineux par rapport à la stratégie utilisant l'échographie limitée au niveau proximal. Par conséquent, cette étude randomisée qui apporte une comparaison directe entre l'échographie complète et l'échographie sériée proximale (et

Tableau 9.9 Résultats principaux d'une étude randomisée comparant l'échographie proximale sériée et l'échographie complète (proximale et distale) en cas de suspicion clinique de thrombose veineuse profonde (adapté de Bernardi et al. [28]).

	Échographie proximale	Échographie complète
Nombre de patients	1 045	1 053
Thrombose veineuse		
– Profonde	231 (22,1 %)	278 (26,4 %)
– Proximale	231	213
– Distale	0	65
Risque thrombo-embolique à trois mois	0,9 % (0,3 à 1,8)	1,2 % (0,5 à 2,2)

non une comparaison indirecte entre des études effectuées à des périodes différentes, dans des centres différents et avec des protocoles d'échographie différents) confirme que le problème principal des stratégies utilisant l'échographie complète est le risque d'anticoaguler une proportion non négligeable de patients sans réellement améliorer le pronostic en termes de risque de récurrence thrombo-embolique, tout en les exposant inutilement aux risques et aux coûts de l'anticoagulation [29]. La question de l'anticoagulation des thromboses distales reste l'objet d'un débat et doit être clarifiée dans les recommandations.

Que faut-il faire des thromboses distales ?

Par définition, les thromboses distales concernent les veines infrapoplitées, en particulier les veines tibiales postérieures et fibulaires, et en moindre partie les veines tibiales antérieures qui sont très rarement atteintes. Les veines musculaires (gastrocnémiennes et soléaires), probablement moins dangereuses en termes de risque d'extension et d'embolie, font également partie de cette définition. La sensibilité et la spécificité de l'examen échographique pour les thromboses proximales (poplitées et suprapoplitées) sont excellentes (97 et 98 % respectivement) et la nécessité de traiter ces thromboses par anticoagulation est bien établie [30]. En revanche, les performances diagnostiques de l'examen échographique pour les thromboses distales sont moins bonnes. Une méta-analyse datant d'une dizaine d'années suggérait une sensibilité variant entre 50 et 75 % [23]. Ces chiffres ne semblent pas améliorés par les progrès de la technologie échographique [24]. En particulier, une revue récente utilisant le test de compression classique associé à une analyse en duplex ou triplex des flux ne semble pas améliorer les performances diagnostiques de l'échographie des veines distales [24]. De plus l'examen des veines distales est souvent difficile [31]. Ces données suggèrent que les performances diagnostiques de l'échographie au niveau distal sont bien moindres qu'au niveau des veines proximales. De plus, l'histoire naturelle des thromboses distales, en particulier le taux d'extension au niveau proximal, est mal connue et par conséquent la nécessité de chercher et de traiter les thromboses distales demeure débattue.

Prévalence et histoire naturelle des thromboses distales

Les études phlébographiques de patients hospitalisés suggèrent que 80 % des thromboses sont proximales et que 20 % sont distales. Toutefois, des études avec des patients investigués dans le contexte ambulatoire suggèrent une inversion de cette proportion avec un taux de thromboses distales pouvant atteindre 60 à 70 %.

Le taux d'extension des thromboses distales est une donnée essentielle dans la détermination de l'attitude diagnostique et thérapeutique. Deux revues de la littérature, espacée de presque 20 ans, ont évalué ce taux d'extension. La première suggérait un taux d'extension qui variait entre 0 et 29 % [32]. Dans la seconde revue, il était de 10 %, (IC95 % : 7–12) chez les patients non traités et de 4 % (IC95 % : 3–6) chez les patients traités [26]. Globalement, les études analysées dans ces deux revues différaient très largement en termes de contexte clinique, de caractéristiques des patients inclus et de tests diagnostiques utilisés pour confirmer l'extension au niveau proximal. En conséquence, il est difficile de déterminer le taux exact d'extension à partir de ces études.

Les thromboses distales en pratique clinique – un problème non résolu

Malgré les données rassurantes provenant des études n'utilisant que l'échographie proximale, les consensus de l'American College of Chest Physicians [30] et de l'Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis [33] recommandent de traiter les thromboses distales par anticoagulants pendant trois mois.

Rapport coût/bénéfice des stratégies diagnostiques de la TVP

Il est bien sûr difficile de faire des analyses coût/efficacité complètes au vu des multiples stratégies diagnostiques disponibles [34–37]. Toutefois, une analyse coût/efficacité publiée il y a quelques années avait apporté certaines données intéressantes [38]. Premièrement, l'échographie sériée systématique chez tous les patients était la stratégie diagnostique la moins favorable du point de vue du rapport coût/efficacité. Cela n'est pas trop surprenant car la réalisation systématique chez tous les patients d'un second test échographique dont le rendement diagnostique varie au mieux entre 1 et 5 % influe très négativement sur le rapport coût/efficacité. Le fait d'inclure le dosage des D-dimères dans les stratégies diagnostiques permettait des économies substantielles sans mettre en danger la sécurité des patients. En termes de rapport coût/efficacité, l'introduction de l'évaluation de la probabilité clinique dans ces stratégies apportait un bénéfice superposable à celui lié à l'utilisation des D-dimères. Finalement, parmi les stratégies testées, la plus favorable d'après cette analyse coût/efficacité était l'utilisation des D-dimères comme test initial suivi d'un examen échographique proximal unique si les D-dimères étaient anormaux et une phlébographie chez les patients avec une probabilité clinique forte.

Stratégie diagnostique pour les patients hospitalisés

Dans la plupart des hôpitaux, tous les tests diagnostiques discutés ci-dessus sont à disposition du clinicien et le seuil de suspicion est en général relativement bas. Les patients hospitalisés ont un risque de TVP plus élevé que les patients ambulatoires en raison d'une fréquence plus élevée d'une immobilisation, de maladies tumorales, inflammatoires ou de chirurgie à haut risque. Pour cette raison, les D-dimères sont rarement utiles dans ce contexte et des taux de tests négatifs de moins de 5 % ont été rapportés [39]. L'évaluation de la probabilité clinique effectuée soit de manière empirique, soit par le score de Wells a été peu validée chez les patients hospitalisés. Toutefois, comme la probabilité clinique peut être attendue comme au minimum moyenne, cela n'influence pas la nécessité d'un examen objectif. Par conséquent, l'échographie tient un rôle capital dans l'exclusion de la TVP chez le patient hospitalisé. Bien que des données de médecine fondées sur des preuves ne soient pas disponibles, il paraît raisonnable dans cette situation d'utiliser un protocole d'échographie étendu ou complet. Si l'examen complet est de bonne qualité, la présence d'une TVP est très peu vraisemblable. En revanche, si la qualité de l'examen est médiocre ou si l'expérience de l'échographiste est limitée, aboutissant à la persistance d'une suspicion de TVP dans ce groupe de patients à haut risque, la poursuite des investigations peut s'avérer nécessaire. À noter que dans le contexte chirurgical orthopédique, une étude a montré de très mauvaises performances de l'échographie par rapport à la phlébographie chez des sujets asymptomatiques [40, 41] (voir [tableau 9.9](#)).

Cas particuliers

Diagnostic de récurrence de TVP

La suspicion de récurrence est une des situations cliniques les plus difficiles car aucun test objectif ne permet de différencier clairement un thrombus résiduel d'un thrombus frais. Le problème est d'autant plus important que jusqu'à 50 % des patients peuvent avoir des thrombi résiduels un an après le premier épisode de TVP [42]. La manière la plus sûre de poser le diagnostic de récurrence est évidemment de disposer des examens échographiques antérieurs (d'où l'intérêt de l'examen de fin de traitement) et de mettre en évidence la présence d'un nouveau segment veineux incompressible par rapport au contrôle. Si une récurrence de thrombose dans un territoire anciennement déjà thrombosé est suspectée, il devient alors indispensable de mesurer de manière très précise les diamètres sous compression de ces segments, en particulier au niveau fémoral commun, fémoral superficiel et poplité. Plusieurs études publiées par Prandoni et al. ont suggéré que si le diamètre était inchangé ou augmenté de 1–2 mm, une récurrence pouvait être écartée. En revanche, un diagnostic de récurrence est habituellement retenu en présence d'une augmentation de diamètre de plus de 2 mm [42]. Cela attire l'attention sur l'importance de rapports échographiques aussi précis que possible avec mesure des diamètres des veines thrombosées en compression transverse.

Si ces critères ne sont pas évaluables, en particulier en l'absence de comparatif échographique antérieur, l'utilisation des D-dimères peut être utile. En effet, une étude – il est vrai dans le cadre de la suspicion de récurrence d'embolie pulmonaire et non pas de récurrence de TVP – a démontré que la présence d'un test D-dimère ELISA-négatif écartait de manière sûre le diagnostic de récurrence [43]. Au vu de la similarité entre ces deux maladies, il y a peu de raisons de penser qu'un test D-dimère négatif exclurait de manière moins fiable le diagnostic de récurrence de TVP. En cas de doute persistant, il est recommandé de faire une cartographie précise de thrombus par échographie avec une mesure précise des diamètres sous compression et de réaliser un nouvel examen échographique après une semaine pour détecter une éventuelle extension [44].

Suspicion de TVP pendant la grossesse

La maladie thrombo-embolique veineuse demeure une cause de morbidité et mortalité maternelle importante pendant la grossesse et le post-partum [45]. L'incidence de la maladie est deux à quatre fois plus élevée par rapport à une femme de même âge non enceinte et ne prenant pas de contraception orale [46]. Cette crainte de la maladie thrombo-embolique veineuse fait que le seuil de suspicion de la TVP et de l'embolie pulmonaire pendant la grossesse est bas. Cela semble être confirmé par le fait que la prévalence de la maladie dans des populations suspectes de TVP en dehors de la grossesse est de 20 à 30 %, alors que deux études de cohorte réalisées chez la femme enceinte, l'une dans le cadre de la suspicion de TVP, l'autre dans le cadre de la suspicion d'embolie pulmonaire, ont montré des prévalences respectives de 8 % [47] et de moins de 5 % [48]. Si de nombreux algorithmes diagnostiques en présence d'une suspicion de TVP ont été publiés, il existe peu d'études ayant abordé le problème particulier du diagnostic de la maladie thrombo-embolique veineuse chez la femme enceinte [49, 50]. Un diagnostic de certitude est indispensable pendant la grossesse car l'anticoagulation et sa gestion chez la femme enceinte et en vue de l'accouchement sont toujours complexes, et que les conséquences d'un diagnostic manqué peuvent être dramatiques pour la mère et l'enfant [49].

Un œdème des membres inférieurs, des lourdeurs ou des douleurs, des crampes, de même qu'une dilatation des veines sous-cutanées sont souvent présentes à l'état physiologique pendant la grossesse. Une douleur abdominale ou une lombalgie, également fréquentes pendant la grossesse, peuvent être les premiers signes d'une thrombose ilio cave [51]. Le diagnostic clinique de TVP est donc peu fiable, en particulier pendant la grossesse [52]. Néanmoins, quelques données épidémiologiques peuvent nous aider. Plusieurs études ont rapporté une prédominance des TVP au niveau du membre inférieur gauche (>80 %) [53] en relation avec des particularités anatomiques [47]. Bien que des œdèmes et des douleurs des mollets soient plus fréquents pendant le troisième trimestre, la prévalence de TVP prouvées objectivement semble assez similaire pendant les trois trimestres. Par conséquent, la grande majorité de femmes qui présentent des œdèmes des membres inférieurs au troisième trimestre n'ont pas de TVP, alors que celle-ci sera beaucoup plus fréquente en présence d'une augmentation de volume marquée de la jambe gauche en début de grossesse [54].

Tableau 9.10 Performances du score LEFt dans une étude de validation externe (adapté de Chabloz et al. [57]).

	n (%)	Proportion de TVP n (%)	p
Score LEFt (points)			
0	46 (29,3)	0 (0,0)	< 0,001
1	83 (52,9)	4 (4,8)	
2	24 (15,3)	7 (29,2)	
3	4 (2,5)	2 (50,0)	
Score LEFt			
0 (TVP peu vraisemblable)	46 (29,3)	0 (0,0)	0,002
≥ 1 (TVP vraisemblable)	111 (70,7)	13 (11,7)	

Un score pour le diagnostic de la TVP pendant la grossesse (*LEFt rule*) a été dérivé [55]. Ce score considère trois items : (i) la présence de symptômes au niveau du membre inférieur gauche (L pour *left*) ; (ii) la présence d'une augmentation du périmètre égale ou supérieure à 2 cm au niveau du mollet (E pour *edema*) ; et (iii) la survenue de la symptomatologie pendant le premier trimestre de la grossesse (Ft pour *first trimester*). Chacun de ces items reçoit un point et la présence d'une TVP est considérée comme vraisemblable (*likely*) si le total est supérieur ou égal à un. Ce score a bénéficié d'une validation externe [56]. Celle-ci a été effectuée sur 167 femmes enceintes avec une suspicion clinique de TVP investiguées par une échographie complète des membres inférieurs. Cette analyse suggère que ce score LEFt permet d'identifier correctement des patientes avec une prévalence croissante de TVP. Les résultats de cette validation externe du score figurent dans le [tableau 9.10](#). Une validation prospective de ce score est en cours.

Utilité des D-dimères pendant la grossesse

Dans ce contexte particulier, l'utilité des D-dimères est diminuée car leur taux augmente progressivement au cours de la grossesse. La proportion de patientes ayant des D-dimères normaux est donc relativement limitée. Une étude du suivi du dosage des D-dimères chez des femmes en bonne santé a toutefois montré que 65/123 femmes avaient un taux inférieur à 500 µg/L à 19 semaines de grossesse [57]. Une autre étude a suggéré que les taux de D-dimères, en cas de grossesse normale, demeuraient normaux et comparables à une population de femmes non enceintes jusqu'à la 16^e semaine de grossesse [58]. Malgré les collectifs limités de ces séries, ces résultats suggèrent que le dosage des D-dimères pourrait se révéler utile pendant la première moitié de la grossesse.

Chan et al. [59] ont étudié 149 femmes enceintes avec une suspicion clinique de TVP. Il s'agissait d'une étude prospective dont le but était d'évaluer les performances diagnostiques d'un test D-dimère SimpliRED (Agen Biomédical, Brisbane, Australie) pour le diagnostic de la TVP pendant la grossesse. Les patientes incluses dans l'étude avaient une évaluation de la probabilité clinique empirique et bénéficiaient d'une échographie étendue associée à un examen Doppler de l'axe veineux iliaque si la clinique évoquait la

possibilité d'une thrombose iliaque suspendue. Certains patients (proportion non rapportée dans l'étude) ont eu une échographie répétée à deux reprises. Le dosage des D-dimères était fait à l'inclusion et les performances du test ont été comparées à l'absence ou à la présence du diagnostic de TVP pendant le suivi de trois mois. La prévalence de la TVP était de 8,7 % (13/149). Chez les patientes qui avaient une probabilité clinique empirique faible et un test de D-dimère normal, la sensibilité du test était de 100 % (IC95 % : 77–100) et la valeur prédictive négative était de 100 % (IC95 % : 95–100). À noter que les intervalles de confiance de la sensibilité étaient larges en raison du collectif limité. La proportion de tests D-dimères négatifs en fonction de la durée de la grossesse était comme suit : 100 % de tests négatifs en dessous de 12 semaines, 88 % de tests négatifs jusqu'à la 28^e semaine et 59 % de tests négatifs au-delà de la 28^e semaine. Globalement, en prenant toutes les femmes enceintes incluses dans l'étude, 47 % avaient un test D-dimères négatif. Ces résultats semblent suggérer qu'il y a une place potentielle pour l'utilisation des D-dimères chez la femme enceinte. Il manque à l'heure actuelle une étude de validation prospective où des femmes enceintes avec D-dimères négatifs seraient laissées sans anticoagulation en absence de tout autre test diagnostique. Il n'y a toutefois pas de raison théorique logique pour croire qu'un test D-dimère négatif serait associé à une moins bonne valeur prédictive négative chez la femme enceinte.

Pléthysmographie veineuse et échographie de compression veineuse

La pléthysmographie, qui permet de mesurer une gêne à la vidange du sang veineux, est relativement fiable pour détecter un thrombus proximal complètement obstructif mais est peu sensible pour la détection des thromboses de taille moins importante [47]. La pléthysmographie veineuse répétée est la première approche diagnostique qui ait été validée sur un nombre substantiel (152) de femmes enceintes avec suspicion de TVP [47]. En effet, cette étude [47] a montré la sécurité de ne pas anticoaguler les patientes ayant deux ou trois examens pléthysmographiques négatifs. Toutefois, la pléthysmographie a été largement abandonnée en raison de moins bonnes performances que l'échographie de compression veineuse. De plus, la fabrication des pléthysmographes est devenue confidentielle.

L'échographie de compression proximale sériée (c'est-à-dire la réalisation de l'échographie limitée aux veines fémorales communes, superficielles et poplitées à J0 et J7) est probablement la stratégie diagnostique la plus utilisée de nos jours en présence d'une suspicion de TVP [17, 49, 60].

Son utilisation pose néanmoins deux problèmes pendant la grossesse :

- le problème de la TVP iliaque suspendue, qui serait plus fréquente pendant la grossesse en raison de la compression de l'axe iliaque commun veineux gauche par l'artère iliaque commune droite et par le fœtus ;
- le problème des thromboses distales, sur lequel nous ne reviendrons pas.

Une alternative séduisante est évidemment l'échographie complète dont la sécurité diagnostique a récemment été démontrée dans une étude prospective et multicen-

trique [61]. Cette étude a montré que le risque d'avoir un événement thrombo-embolique veineux à trois mois chez des femmes enceintes avec une suspicion clinique de TVP et non anticoagulées sur la base d'une échographie complète négative était très faible (1,1 %; IC95 % : 0,3–4,0). Bien que cette alternative soit très intéressante, il peut persister la problématique de la thrombose iliaque isolée pour laquelle les performances de l'écho-Doppler peuvent être prises à défaut.

La thrombose iliaque suspendue se manifeste souvent par une augmentation de volume marquée et diffuse de tout le membre et par des douleurs lombaires. Son incidence est habituellement très faible mais relativement plus élevée chez la femme enceinte, bien que les données à ce sujet soient conflictuelles [54, 60]. Il est néanmoins prudent en cas de clinique très évocatrice de TVP iliaque (oedème unilatéral de tout le membre, douleur lombaire) et si l'écho-Doppler n'est pas complètement rassurant, de pousser plus loin les investigations pour obtenir une certitude diagnostique. La mise en décubitus latéral opposé améliore la performance de l'examen (particulièrement en analyse Doppler pulsé).

Dans ce contexte, l'angio-IRM, qui semble avoir une bonne sensibilité pour la TVP iliaque, est probablement un bon choix. Le phléboscaner est également une possibilité mais il expose le fœtus à des radiations ionisantes.

Finalement, la phlébographie expose également le fœtus à des radiations et ne doit être effectuée qu'en dernier recours. Néanmoins, une phlébographie sélective (unilatérale) avec protection abdominopelvienne peut être réalisée et les valeurs d'exposition du fœtus dans ce cas n'ont pas été reliées à des complications immédiates ou tardives [62].

Stratégie diagnostique en soins primaires

La maladie thrombo-embolique veineuse est une pathologie relativement fréquente et le médecin de premier recours est fréquemment confronté à une suspicion clinique de TVP. La gestion de cette suspicion de thrombose peut être difficile, en particulier lorsque l'accès à un dosage du taux de D-dimères ou à un examen échographique est difficile et non immédiat.

Le dosage des D-dimères permet l'exclusion du diagnostic chez environ 30 % des patients avec une suspicion de TVP se présentant aux urgences ou au cabinet médical. Cette proportion d'exclusion peut être augmentée et nous avons discuté précédemment de cette règle de prédiction clinique néerlandaise qui inclut un dosage des D-dimères rapide et facilement réalisable au cabinet du patient (résultat en 10 minutes). Toutefois, même si cette approche est intéressante, la proportion de patients chez qui le diagnostic était exclu était de l'ordre de 50 % [13], ce qui n'apporte pas une solution pour toutes les suspicions de thromboses que le médecin de premier recours peut rencontrer. L'échographie est maintenant l'examen de référence pour confirmer ou infirmer le diagnostic, et elle permet en outre de confirmer ou d'infirmer des diagnostics différentiels tels que l'hématome, la rupture du kyste de Baker ou la thrombose veineuse superficielle.

Si l'échographie limitée à quatre points (veine fémorale commune et veine poplitée) est d'apprentissage facile, l'examen complet requiert des compétences et un matériel dédié. La question qui va donc se poser pour le praticien est de savoir que faire en attendant la réalisation du test diagnostique. Ce point n'a pas été formellement analysé pour la TVP mais il l'a été en présence d'une suspicion d'embolie pulmonaire. Un travail d'analyse décisionnelle suggère que les patients qui ont une probabilité clinique intermédiaire ou forte d'embolie pulmonaire devraient recevoir une anticoagulation curative en attendant le résultat du test diagnostique [63]. Bien que la dangerosité de la TVP soit moindre que celle de l'embolie pulmonaire, et que les résultats de cette analyse ne peuvent être directement transférés à la suspicion de TVP, elle suggère néanmoins qu'une anticoagulation curative doit être proposée lorsque la probabilité clinique est forte ou intermédiaire, ou vraisemblable (*likely*) si un score en deux catégories est utilisé.

Conclusion

Durant les trois dernières décennies, le diagnostic et le traitement de la TVP s'est considérablement amélioré. Les procédures invasives, telles que la phlébographie, ont été remplacées par des examens non invasifs tels que l'évaluation de la probabilité clinique, les D-dimères et l'échographie de compression veineuse. Dans la majorité des cas, ces stratégies permettent de confirmer ou d'infirmer le diagnostic de manière sûre et non invasive. Certaines situations cliniques, telles la grossesse, la suspicion de récurrence de thrombose veineuse profonde et la suspicion dans un contexte chirurgical, orthopédique en particulier, constituent néanmoins encore un véritable défi pour les cliniciens.

Références

- [1] Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353 : 190–5.
- [2] Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345 : 1326–30.
- [3] Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350 : 1795–8.
- [4] Goodacre S, Sutton AJ, Sampson FC. Meta-analysis : the value of clinical assessment in the diagnosis of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2005; 143 : 129–39.
- [5] Brown MD, Lau J, Nelson RD, et al. Turbidimetric D-dimer test in the diagnosis of pulmonary embolism : a metaanalysis. *Clin Chem* 2003; 49 : 1846–53.
- [6] Righini M, Perrier A, De Moerloose P, et al. D-Dimer for venous thrombo-embolism diagnosis : 20 years later. *J Thromb Haemost* 2008; 6 : 1059–71.
- [7] Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism : a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5 : 296–304.
- [8] Ginsberg JS, Kearon C, Douketis J, et al. The use of D-dimer testing and impedance plethysmographic examination in patients with clinical indications of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157 : 1077–81.
- [9] Wells PS, Brill-Edwards P, Stevens P, et al. A novel and rapid whole-blood assay for D-dimer in patients with clinically suspected deep vein thrombosis. *Circulation* 1995; 91 : 2184–7.

- [10] Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, et al. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002; 162 : 907–11.
- [11] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 : 1330, e1-52.
- [12] Schutgens RE, Ackermans P, Haas FJ, et al. Combination of a normal D-dimer concentration and a non-high pretest clinical probability score is a safe strategy to exclude deep venous thrombosis. *Circulation* 2003; 107 : 593–7.
- [13] Buller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med* 2009; 150 : 229–35.
- [14] Lensing AW, Prandoni P, Brandjes D, et al. Detection of deep-vein thrombosis by real-time B-mode ultrasonography. *N Engl J Med* 1989; 320 : 342–5.
- [15] Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128 : 1–7.
- [16] Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis : prospective cohort study. *BMJ* 1998; 316 : 17–20.
- [17] Bernardi E, Prandoni P, Lensing AW, et al. D-dimer testing as an adjunct to ultrasonography in patients with clinically suspected deep vein thrombosis : prospective cohort study. The Multicentre Italian D-dimer Ultrasound Study Investigators Group. *BMJ* 1998; 317 : 1037–40.
- [18] Beyer J, Schellong S. Deep vein thrombosis : current diagnostic strategy. *Eur J Intern Med* 2005; 16 : 238–46.
- [19] Elias A, Mallard L, Elias M, et al. A single complete ultrasound investigation of the venous network for the diagnostic management of patients with a clinically suspected first episode of deep venous thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost* 2003; 89 : 221–7.
- [20] Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89 : 228–34.
- [21] Stevens SM, Elliott CG, Chan KJ, et al. Withholding anticoagulation after a negative result on duplex ultrasonography for suspected symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004; 140 : 985–91.
- [22] Subramaniam RM, Heath R, Chou T, et al. Deep venous thrombosis : withholding anticoagulation therapy after negative complete lower limb US findings. *Radiology* 2005; 237 : 348–52.
- [23] Kearon C, Julian JA, Newman TE, et al. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med* 1998; 128 : 663–77.
- [24] Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005; 5 : 6.
- [25] Hull R, Hirsh J, Sackett DL, et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 1981; 64 : 622–5.
- [26] Righini M, Paris S, Le Gal G, et al. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost* 2006; 95 : 56–64.
- [27] Tick LW, Ton E, van Voorthuizen T, et al. Practical diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis by clinical probability test, compression ultrasonography, and D-dimer test. *Am J Med* 2002; 113 : 630–5.
- [28] Bernardi E, Camporese G, Buller HR, et al. Serial 2-point ultrasonography plus D-dimer vs whole-leg color-coded Doppler ultrasonography for diagnosing suspected symptomatic deep vein thrombosis : a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300 : 1653–9.
- [29] Righini M. Is it worth diagnosing and treating distal deep vein thrombosis? No. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl. 1) : 55–9.
- [30] Kearon C, Kalh E, Comerota J, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). *Chest* 2012; 141 : 419S–94S.
- [31] Gottlieb RH, Widjaja J, Tian L, et al. Calf sonography for detecting deep venous thrombosis in symptomatic patients : experience and review of the literature. *J Clin Ultrasound* 1999; 27 : 415–20.
- [32] Philbrick JT, Becker DM. Calf deep venous thrombosis. A wolf in sheep's clothing? *Arch Intern Med* 1988; 148 : 2131–8.
- [33] Gallus AS, Baker RI, Chong BH, et al. Consensus guidelines for warfarin therapy. Recommendations from the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. *Med J Aust* 2000; 172 : 600–5.
- [34] Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2 : 515–8.
- [35] Cogo A, Lensing AW, Prandoni P, et al. Distribution of thrombosis in patients with symptomatic deep vein thrombosis. Implications for simplifying the diagnostic process with compression ultrasound. *Arch Intern Med* 1993; 153 : 2777–80.
- [36] Pinede L, Ninet J, Duhaut P, et al. Comparison of 3 and 6 months of oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001; 103 : 2453–60.
- [37] Macdonald PS, Kahn SR, Miller N, et al. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2003; 37 : 523–7.
- [38] Perone N, Bounameaux H, Perrier A. Comparison of four strategies for diagnosing deep vein thrombosis : a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2001; 110 : 33–40.
- [39] Bounameaux H, de Moerloose P, Perrier A, et al. D-dimer testing in suspected venous thromboembolism : an update. *QJM* 1997; 90 : 437–42.
- [40] Schellong SM, Beyer J, Kakkar AK, et al. Ultrasound screening for asymptomatic deep vein thrombosis after major orthopaedic surgery : the VENUS study. *J Thromb Haemost* 2007; 5 : 1431–7.
- [41] Schellong SM. Venous ultrasonography in symptomatic and asymptomatic patients : an updated review. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14 : 374–80.
- [42] Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993; 88 : 1730–5.
- [43] Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Value of D-dimer testing for the exclusion of pulmonary embolism in patients with previous venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2006; 166 : 176–80.
- [44] Prandoni P, Lensing AW, Bernardi E, et al. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2002; 88 : 402–6.
- [45] Greer IA. Thrombosis in pregnancy : maternal and fetal issues. *Lancet* 1999; 353 : 1258–65.
- [46] Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003; 1 : 1435–42.
- [47] Hull RD, Raskob GE, Carter CJ. Serial impedance plethysmography in pregnant patients with clinically suspected deep-vein thrombosis. Clinical validity of negative findings. *Ann Intern Med* 1990; 112 : 663–7.
- [48] Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy : clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162 : 1170–5.
- [49] Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood* 2002; 100 : 3470–8.
- [50] Chan WS, Ginsberg JS. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res* 2002; 107 : 85–91.
- [51] Phillips OP. Venous thromboembolism in the pregnant woman. *J Reprod Med* 2003; 48 : 921–9.

- [52] Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998; 129 : 1044–9.
- [53] Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, et al. Venous thrombosis during pregnancy : leg and trimester of presentation. *Thromb Haemost* 1992; 67 : 519–20.
- [54] Bates SM, Ginsberg JS. Thrombosis in pregnancy. *Curr Opin Hematol* 1997; 4 : 335–43.
- [55] Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy : out in the “LEFt” field? *Ann Intern Med* 2009; 151 : 85–92.
- [56] Righini M, Jobic C, Boehlen F, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy : external validation of the LEFt clinical prediction rule. *Haematologica* 2013; 98 : 545–8.
- [57] Chablot P, Reber G, Boehlen F, et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001; 115 : 150–2.
- [58] Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2004; 2 : 1202–4.
- [59] Chan WS, Chunilal S, Lee A, et al. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med* 2007; 147 : 165–70.
- [60] Polak JF, O’Leary DH. Deep venous thrombosis in pregnancy : non-invasive diagnosis. *Radiology* 1988; 166 : 377–9.
- [61] Le Gal G, Kekret G, Ben Yahmed K, et al. Diagnostic value of single complete compression ultrasonography in pregnant and postpartum women with suspected deep vein thrombosis : prospective study. *BMJ* 2012; 344 : e2635.
- [62] Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, et al. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989; 61 : 189–96.
- [63] Blondon M, Righini M, Aujesky, et al. Usefulness of preemptive anticoagulation in patients with suspected pulmonary embolism : a decision analysis. *Chest* 2012; 142 : 697–703.

Clinique de l'embolie pulmonaire

A. Delluc, G. Le Gal

PLAN DU CHAPITRE

Tableaux cliniques de l'embolie pulmonaire	103	Intérêt de la clinique pour le diagnostic d'embolie pulmonaire : détermination de la probabilité clinique prétest	106
Valeur des données de l'interrogatoire et de l'examen pour le diagnostic d'embolie pulmonaire	104	Comment sont construits les scores de prédiction clinique ?	106
Valeur différentielle des données de l'interrogatoire et de l'examen pour le diagnostic d'embolie pulmonaire en fonction de l'âge	105	Quels sont les différents scores disponibles pour les patients suspects d'embolie pulmonaire ?	107
		Conclusion	107

Alors que dans de nombreux domaines de la médecine, la clinique semble parfois être reléguée au second rang au profit des moyens d'exploration diagnostique modernes, elle reste au premier plan des préoccupations des médecins impliqués dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire (EP). Cela peut paraître d'autant plus paradoxal que les signes cliniques de l'EP sont réputés n'être ni sensibles ni spécifiques, donc peu utiles au diagnostic [1]. Le contexte de l'EP est toutefois particulier. Il s'agit en effet d'une pathologie grave, régulièrement mortelle si elle n'est pas traitée [2]. Par ailleurs, la durée, les contraintes et les risques du traitement anticoagulant font que le diagnostic ne peut être porté par excès. Pourtant, l'obtention d'un diagnostic de certitude n'est pas chose aisée (voir chapitre 12). Au cours de ces deux dernières décennies, les efforts se sont portés sur le développement de stratégies diagnostiques alternatives à l'angiographie pulmonaire, jusqu'alors l'examen de référence. Or, en l'absence d'examens complémentaires à la fois parfaitement sensibles ou spécifiques, ces stratégies se fondent sur l'utilisation de la clinique, sous la forme de l'estimation de la probabilité clinique ou probabilité prétest d'EP, pour guider l'utilisation séquentielle d'examens complémentaires non invasifs.

Tableaux cliniques de l'embolie pulmonaire

Il est classique de distinguer trois tableaux cliniques différents dans l'EP [3].

1. L'EP peut se révéler par un infarctus pulmonaire qui associe, à des degrés divers, une douleur latéro-thoracique de

type pleural (augmentée par les changements de position, la toux), une toux, des expectorations hémoptoïques et de la fièvre. La douleur peut être augmentée par la percussion ou la pression des côtes, signe qui ne doit pas rassurer et n'élimine en aucun cas l'EP [4]. La douleur peut également se projeter vers l'épaule ou l'hypochondre et mimer une crise de colique hépatique. La fièvre est le plus souvent modérée, mais peut dans de très rares cas atteindre 39 °C. L'hémoptysie est en règle minime et limitée à une expectoration hémoptoïque, à ne pas confondre avec l'expectoration rouille des pneumonies. Le principal diagnostic différentiel de l'infarctus pulmonaire est la pneumonie. La présence ou l'absence d'un foyer auscultatoire ne permet pas d'orienter vers l'une ou l'autre de ces deux affections.

2. L'EP peut également se révéler par une dyspnée isolée, souvent brutale, mais parfois progressive. Dans ce cas, l'examen clinique fait au repos peut être pauvre. Les principaux diagnostics différentiels sont alors l'insuffisance cardiaque et l'accès d'angoisse. La situation est évidemment plus complexe en présence d'une maladie respiratoire ou cardiaque chronique dont l'exacerbation peut donner lieu aux mêmes symptômes.
3. L'état de choc est le troisième tableau révélateur d'EP ; il est beaucoup plus rare que les deux précédents. Même dans ces formes graves, les signes droits sont inconstants mais une syncope ou une lipothymie n'est pas exceptionnelle. Dans cette circonstance, la normalité de l'auscultation pulmonaire qui contraste avec une hypoxémie nette est un bon élément en faveur de l'EP.

Les symptômes les plus fréquents sont les plus banals et les plus spécifiques sont rares, si bien que l'EP sera

souvent évoquée en l'absence d'autre explication satisfaisante aux symptômes dont se plaint le patient. Parmi les éléments qui orientent vers l'EP, il faut lister les facteurs de risque thrombo-emboliques (chirurgie, traumatisme d'un membre, immobilisation, antécédent thrombo-embolique, cancer, traitement hormonal, grossesse ou post-partum, voyage prolongé, etc.), l'hémoptysie (exceptionnelle dans les pneumonies) et les signes ou symptômes de thrombose veineuse profonde.

Valeur des données de l'interrogatoire et de l'examen pour le diagnostic d'embolie pulmonaire

Le [tableau 10.1](#) reprend les principales données de l'interrogatoire et de l'examen clinique (ainsi que des examens

complémentaires de débrouillage) potentiellement utiles au diagnostic d'EP [1]. Ces résultats ont été obtenus à partir de 1 721 patients inclus dans deux études diagnostiques ayant inclus de façon consécutive les patients vus aux urgences pour suspicion d'EP [5, 6]. Parmi eux, 416 (24,2 %) avaient une EP. L'examen de la prévalence des signes cliniques chez les patients sans et avec EP permet de tirer plusieurs conclusions. Les signes cliniques les plus fréquents sont la dyspnée, la tachypnée, la douleur thoracique et les signes cliniques de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs. Aucun signe clinique n'est présent chez 100 % des patients ayant une EP, ce qui aurait permis d'exclure ce diagnostic chez les patients ne présentant pas ce signe. De même, aucun signe clinique n'est constamment absent chez les patients indemnes d'EP et dont la présence aurait alors permis d'affirmer le diagnostic. Surtout, à de rares exceptions près, la prévalence n'est pas radicalement différente chez les patients avec et sans EP. Cela est illustré par

Tableau 10.1 Valeur des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique pour le diagnostic d'embolie pulmonaire.

	Pas d'EP (n = 1 305)	EP (n = 416)	RV+ (IC95 %)	RV- (IC95 %)
Caractéristiques générales, facteurs de risque (%)				
Sexe masculin	40,0	44,0	1,1 (1,0–1,2)	0,9 (0,8–1,0)
Antécédent personnel de MTEV	14,1	29,9	2,1 (1,7–2,6)	0,8 (0,8–0,9)
Antécédent familial de MTEV	10,3	17,3	1,7 (1,3–2,2)	0,9 (0,9–1,0)
Chirurgie récente	4,5	8,4	1,9 (1,2–2,8)	1,0 (0,9–1,0)
Cancer actif	8,5	13,0	1,5 (1,1–2,1)	1,0 (0,9–1,0)
BPCO	11,0	7,2	0,7 (0,5–1,0)	1,0 (1,0–1,1)
Insuffisance cardiaque	9,4	7,9	0,8 (0,6–1,2)	1,0 (1,0–1,1)
AVC avec paralysie	1,9	2,6	1,4 (0,7–2,8)	1,0 (1,0–1,0)
Varices des membres inférieurs	18,7	25,9	1,4 (1,1–1,7)	0,9 (0,9–1,0)
Symptômes et signes cliniques (%)				
Douleur thoracique	70,4	57,5	0,8 (0,7–0,9)	1,4 (1,3–1,7)
Dyspnée	64,5	79,8	1,2 (1,2–1,3)	0,6 (0,5–0,7)
Douleur des membres inférieurs	14,3	35,3	2,5 (2,0–3,0)	0,8 (0,7–0,8)
Hémoptysie	4,1	6,3	1,5 (1,0–2,4)	1,0 (1,0–1,0)
Syncope	14,4	16,6	1,2 (0,9–1,5)	1,0 (0,9–1,0)
Douleur à la palpation et/ou œdème des membres inférieurs	9,3	30,1	3,2 (2,6–4,1)	0,7 (0,7–0,8)
Turgescence jugulaire	7,3	13,3	1,8 (1,3–2,5)	0,9 (0,9–1,0)
Tachypnée >20/min	46,8	64,7	1,3 (1,2–1,5)	0,7 (0,6–0,8)
Tachycardie >100/min	23,3	37,0	1,6 (1,3–1,9)	0,8 (0,8–0,9)
Électrocardiogramme, radiographie du thorax, diagnostic alternatif (%)				
Épanchement pleural	14,1	19,5	1,4 (1,1–1,7)	0,9 (0,9–1,0)
Atélectasie	5,9	15,4	2,6 (1,9–3,6)	0,9 (0,9–0,9)
Ascension de coupole	10,4	21,2	2,0 (1,6–2,6)	0,9 (0,8–0,9)
Signes de cœur droit à l'ECG	16,2	30,5	1,9 (1,6–2,3)	0,8 (0,8–0,9)
Autre diagnostic plus probable que l'EP	78,9	27,6	0,3 (0,3–0,4)	3,4 (3,0–3,9)

AVC : accident vasculaire cérébral ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; ECG : électrocardiogramme ; EP : embolie pulmonaire ; min : minute ; MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; RV+ : ratio de vraisemblance positif ; RV- : ratio de vraisemblance négatif.

les ratios de vraisemblance positif (RV+) et négatif (RV-) qui indiquent l'impact de la présence ou de l'absence d'un signe clinique sur la probabilité qu'un patient suspect d'EP en soit réellement atteint. Ainsi, par exemple, la présence à l'examen d'une douleur à la palpation des membres inférieurs multiplie par trois environ ($RV+ = 3,2$) la probabilité que le patient ait une EP. Inversement, l'absence de dyspnée diminue de 40 % les risques que le patient ait une EP ($RV- = 0,6$). Ces chiffres sont loin des ratios de vraisemblance des bons outils diagnostiques : un test est considéré comme ayant une valeur de confirmation très forte quand le $RV+$ est supérieur à 50, bonne entre 10 et 50, modérée entre 5 et 10, faible entre 2 et 4, et très faible en dessous de 2. De même la valeur d'exclusion diagnostique est considérée très forte quand le $RV-$ est inférieur à 0,02, bonne entre 0,02 et 0,1, modérée entre 0,1 et 0,2, faible entre 0,2 et 0,5, et très faible au-delà de 0,5.

Valeur différentielle des données de l'interrogatoire et de l'examen pour le diagnostic d'embolie pulmonaire en fonction de l'âge

Le [tableau 10.2](#) montre la stratification de ces résultats en fonction de l'âge dans trois groupes : moins de 50 ans, de 50 à 74 ans, et plus de 75 ans. Les paramètres testés peuvent être schématiquement divisés en quatre groupes :

- un certain nombre de paramètres ne sont d'aucune valeur pour le diagnostic d'EP quel que soit l'âge : le sexe, un antécédent d'accident vasculaire cérébral avec paralysie, d'insuffisance cardiaque, de varices des membres inférieurs, la notion de syncope ou la constatation d'une turgescence jugulaire ;
- à l'inverse, l'existence d'une histoire personnelle ou familiale de maladie veineuse thrombo-embolique, la notion d'une chirurgie récente, d'une tachypnée à l'admission et

Tableau 10.2 Ratio de vraisemblance positif des données de l'interrogatoire et de l'examen pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire en fonction de l'âge

	< 50 ans	50–74 ans	> 75 ans
Caractéristiques générales, facteurs de risque			
Sexe masculin	1,3 (1,0–1,7)	1,1 (0,9–1,3)	1,0 (0,8–1,3)
Antécédent personnel de MTEV	1,9 (1,1–3,2)	1,9 (1,4–2,7)	1,9 (1,4–2,5)
Antécédent familial de MTEV	1,4 (0,9–2,3)	1,9 (1,3–2,9)	2,4 (1,4–4,2)
Chirurgie récente	2,2 (1,1–4,3)	1,8 (1,0–3,4)	2,2 (1,0–5,2)
Cancer actif	1,7 (0,6–4,5)	1,9 (1,3–2,7)	0,8 (0,5–1,5)
BPCO	2,0 (0,6–6,0)	0,5 (0,3–0,9)	0,5 (0,3–0,9)
Insuffisance cardiaque	1,4 (0,2–12,0)	0,5 (0,2–1,0)	0,7 (0,5–1,1)
AVC avec paralysie	0,9 (0,1–7,4)	2,2 (0,7–6,9)	0,9 (0,3–2,4)
Varices des membres inférieurs	1,4 (0,7–2,8)	1,1 (0,8–1,5)	1,3 (1,0–1,6)
Symptômes et signes cliniques			
Douleur thoracique	0,9 (0,8–1,0)	0,8 (0,7–0,9)	1,0 (0,8–1,2)
Dyspnée	1,3 (1,1–1,5)	1,3 (1,2–1,4)	1,1 (1,0–1,2)
Douleur des membres inférieurs	3,0 (2,0–4,4)	3,0 (2,3–4,0)	1,6 (1,2–2,2)
Hémoptysie	3,4 (1,6–7,2)	1,0 (0,5–2,3)	1,2 (0,5–2,7)
Syncope	0,8 (0,4–1,5)	1,3 (0,9–1,8)	1,1 (0,8–1,7)
Douleur à la palpation et/ou œdème des membres inférieurs	5,4 (3,1–9,6)	3,4 (2,4–4,7)	2,0 (1,4–2,9)
Turgescence jugulaire	1,8 (0,4–8,8)	1,8 (1,0–3,1)	1,3 (0,9–1,8)
Tachypnée > 20/min	1,5 (1,2–1,9)	1,4 (1,2–1,6)	1,1 (1,0–1,3)
Tachycardie > 100/min	2,2 (1,7–3,0)	1,5 (1,2–2,0)	1,3 (1,0–1,7)
Électrocardiogramme, radiographie du thorax			
Épanchement pleural	1,9 (1,0–3,4)	1,8 (1,3–2,6)	0,7 (0,5–1,1)
Atélectasie	3,8 (1,8–8,0)	3,0 (1,8–4,8)	1,6 (1,0–2,6)
Ascension de coupole	3,8 (2,4–6,1)	2,0 (1,3–2,9)	1,3 (0,9–2,0)
Signes de cœur droit à l'ECG	1,9 (1,2–2,9)	1,8 (1,3–2,5)	1,7 (1,3–2,3)
Autre diagnostic plus probable que l'EP*	3,2 (2,5–4,1)*	4,2 (3,5–5,2)*	2,7 (2,2–3,4)*

* Ratio de vraisemblance négatif

AVC : accident vasculaire cérébral ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive ; ECG : électrocardiogramme ; EP : embolie pulmonaire ; min : minute ; MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse.

la constatation de signes de surcharge ventriculaire droite à l'électrocardiogramme sont associées à une plus grande proportion d'EP confirmées, avec un RV + constant d'environ 2 quel que soit le groupe d'âge ;

- dans un troisième groupe, les symptômes et les signes cliniques de thrombose veineuse profonde sont significativement associés à une plus grande proportion d'EP confirmées dans tous les groupes d'âge, mais leur valeur diagnostique décroît significativement avec l'âge. Par exemple, la valeur diagnostique de la présence à l'examen d'un œdème ou d'une douleur à la palpation d'un membre inférieur est plus élevée avant 50 ans (RV + = 5,4) qu'après 75 ans (RV + = 2). Dans ce même groupe, ces résultats indiquent que l'appréciation implicite par le clinicien du caractère plus ou moins probable d'un diagnostic alternatif à celui d'embolie est moins performante chez le sujet âgé ;
- enfin, d'autres paramètres voient leur valeur diagnostique complètement disparaître chez les patients les plus âgés : l'hémoptysie n'est associée à l'EP qu'avant 50 ans (RVP à 3,4 contre 1,0 après 75 ans), l'existence d'un cancer ne renforce la probabilité d'EP chez un patient suspect qu'avant 75 ans. La présence d'une tachycardie, d'un épanchement pleural ou d'une élévation de coupole sur le cliché thoracique n'est plus associée à une plus grande proportion d'EP chez les patients âgés.

Ces résultats indiquent qu'aucune donnée d'interrogatoire ou d'examen clinique n'est particulièrement utile au diagnostic d'EP chez le sujet âgé. Ces données sont le plus souvent moins fortement, voire plus du tout, associées à la présence d'une EP chez les patients les plus âgés. La plus grande fréquence des comorbidités cardiopulmonaires dans ce groupe d'âge (insuffisance cardiaque, bronchopneumopathie chronique obstructive) est l'explication la plus probable à ces moindres performances diagnostiques. Parce qu'ils sont plus souvent atteints de pathologies cardiaques ou respiratoires que les sujets plus jeunes, les patients âgés adressés aux urgences pour dyspnée ou douleur thoracique présenteraient plus régulièrement des signes cliniques compatibles avec une EP, sans que celle-ci ne soit forcément présente. À l'inverse, même en présence de ces signes chez un sujet âgé, le clinicien doit considérer avec autant d'attention les diagnostics alternatifs chez le patient suspect d'EP.

Intérêt de la clinique pour le diagnostic d'embolie pulmonaire : détermination de la probabilité clinique prétest

Pour tout test diagnostique, la probabilité qu'un patient soit atteint de la maladie dont on le suspecte dépend non seulement du résultat du test qu'on lui applique, de ses performances diagnostiques (sensibilité et spécificité), mais aussi de la prévalence de la maladie dans la population dans laquelle le test est utilisé. Il est possible, pour améliorer leur rendement diagnostique, d'exploiter cette propriété des tests en utilisant la probabilité clinique. Grâce à son expertise clinique, le médecin peut estimer intuitivement la probabilité que son patient soit atteint d'une maladie donnée : c'est la

probabilité clinique. Il existe une corrélation entre la probabilité clinique évaluée par le médecin et la prévalence réelle de la maladie dans un groupe de patients qui aurait les mêmes caractéristiques : la prévalence de la maladie est faible chez les patients dont la probabilité clinique est jugée faible par le médecin, elle est importante chez les patients dont la probabilité clinique est jugée forte par celui-ci. La probabilité que le patient soit malade avant la réalisation du test est dite probabilité « prétest » de maladie ; la probabilité qu'il le soit en fonction du résultat du test est dite probabilité « post-test » de maladie. Le théorème de Bayes permet d'estimer, en fonction de la sensibilité et de la spécificité d'un test, la probabilité post-test de maladie en fonction du résultat du test positif ou négatif et de la probabilité prétest.

La détermination de la probabilité prétest d'EP est une étape primordiale dans les stratégies diagnostiques de l'EP (voir chapitre 12).

La détermination de la probabilité clinique peut être faite de façon implicite par le clinicien. Toutefois, cette méthode n'est pas reproductible et les cliniciens ne sont pas toujours à l'aise au moment de se prononcer sur la probabilité clinique, étant donné les conséquences directes sur la stratégie diagnostique à adopter, son caractère plus ou moins invasif, sa conclusion, mais aussi sur la décision vis-à-vis de l'anticoagulation, de l'hospitalisation, de la sortie, etc. Cela a conduit les investigateurs à développer des outils d'aide à la détermination de la probabilité clinique. Les scores de prédiction répondent à ces deux limites des modèles préexistants. L'objectif est en effet de s'affranchir pour les médecins non experts, souvent en première ligne auprès de ces patients, du caractère non standardisé de l'évaluation implicite de la probabilité clinique. L'autre intérêt est que leur construction permet de sélectionner et de combiner les critères les plus pertinents et discriminants parmi les facteurs de risque, symptômes et signes cliniques pour classer au mieux les patients.

Comment sont construits les scores de prédiction clinique ?

L'élaboration des scores de probabilité clinique obéit à une méthodologie bien définie. La première étape est la dérivation du score. Elle se fait dans un groupe de patients consécutifs suspects d'EP, vus dans le contexte pour lequel le score est construit (urgences, patients hospitalisés, etc.). Avant que le diagnostic final ne soit connu, et que les examens spécifiques ne soient réalisés, sont recueillis pour chaque patient et de façon standardisée les caractéristiques générales, les facteurs de risque connus de maladie veineuse thrombo-embolique, les principaux symptômes et signes cliniques, qui tous constituent des « candidats prédictors » pour le score. Un diagnostic de certitude pour l'EP est ensuite obtenu pour chaque patient par une stratégie diagnostique précédemment validée.

Il est possible de déterminer les paramètres « prédictors » de l'EP, en comparant la fréquence des données cliniques recueillies chez les patients ayant une EP confirmée à celle observée chez ceux pour lesquels ce diagnostic a été éliminé. Les paramètres associés à l'EP (c'est-à-dire ceux qui sont significativement plus souvent rencontrés chez

les patients avec embolie que chez ceux sans embolie) sont ensuite inclus dans une analyse multivariée, le plus souvent un modèle de régression logistique. Pour schématiser, un tel modèle rend une formule mathématique permettant de prédire la probabilité d'EP en fonction de la présence ou non de chacun des paramètres significativement et indépendamment associés à l'EP. Les coefficients dans l'équation de régression rendent compte de la pondération des différents constituants du modèle. Pour simplifier le calcul du score, ces coefficients de régression sont transformés en points attribués à chaque élément du modèle qui devient un item du score.

Les seuils de nombre de points pour séparer les patients ayant une probabilité clinique faible, intermédiaire ou forte sont choisis de façon à obtenir la proportion souhaitée d'EP dans chaque groupe de probabilité clinique. Cette proportion est déterminée en fonction des rapports de vraisemblance des tests avec lesquels la probabilité clinique va être combinée pour affirmer ou éliminer l'EP. La proportion d'EP dans le groupe de faible probabilité clinique doit par exemple être suffisamment faible pour que la probabilité post-test négatif permette d'éliminer de façon sûre le diagnostic.

Dans une seconde étape, il est nécessaire de vérifier la reproductibilité des paramètres utilisés dans le score. Il faut également le valider de façon prospective sur un collectif de patients différents de celui ayant servi à le construire. Le score est en effet « taillé sur mesure » dans le collectif de dérivation. Il faut vérifier qu'il permet de classer de façon sûre un autre groupe de patients, en étudiant la proportion de patients du collectif de validation classés comme ayant

une probabilité clinique faible, intermédiaire ou forte, et la proportion de patients ayant une EP confirmée dans ces trois groupes.

Quels sont les différents scores disponibles pour les patients suspects d'embolie pulmonaire ?

Plusieurs scores de prédiction de l'EP ont été publiés [7–12] ; trois d'entre eux ont été plus largement validés, et leur utilité démontrée. Il s'agit du score canadien ou score de Wells [7] et du score de Genève [8], révisé en 2006 [9]. Ils sont présentés dans le [tableau 10.3](#). Les performances de ces scores sont similaires, comme le confirment les prévalences d'EP comparables observées dans les trois groupes de probabilité clinique. Un autre fait remarquable est que, de façon logique, les facteurs les plus fortement associés à l'EP se retrouvent dans les différents scores.

Conclusion

Les symptômes cliniques de l'EP ne sont ni sensibles ni spécifiques. Il est toutefois possible de regrouper ces signes au sein de scores de prédiction clinique particulièrement utiles au diagnostic d'EP. La détermination de la probabilité clinique d'EP est en effet une étape fondamentale dans l'approche d'un patient suspect. Elle permet de sélectionner les tests ou séquences de tests appropriés pour établir ou exclure le diagnostic d'EP avec une probabilité suffisante, en tenant compte

Tableau 10.3 Scores de prédiction clinique de l'embolie pulmonaire.

Score de Genève [8]				Score de Wells [7]		Score révisé de Genève [9]		
Âge		PaO ₂		Cancer	+1	Âge >65 ans	+1	
– 60–79 ans	+1	– < 49	+4	Hémoptysie	+1	Cancer	+2	
– ≥80	+2	– 49–59,9	+3	Antécédent de MTEV	+1,5	Hémoptysie	+2	
Antécédent de MTEV	+2	– 60–71,2	+2	FC > 100/min	+1,5	Antécédent de MTEV	+3	
Chirurgie récente	+3	– 71,3–82,4	+1	Chirurgie/immobilisation	+1,5	Douleur spontanée du mollet	+3	
FC > 100/min	+1	Radiographie		Signes cliniques de TVP	+3	Chirurgie ou fracture récente	+2	
PaCO ₂		– Atélectasie	+1	Diagnostic alternatif moins probable que l'EP	+3	Signes cliniques de TVP	+4	
– <36 mmHg	+2	– Élévation de coupole	+1			Fréquence cardiaque		
– 36–39 mmHg	+1					– 75–94/min	+3	
						– ≥95/min	+5	
Probabilité clinique	Points	EP (%)	Probabilité clinique	Points	EP (%)	Probabilité clinique	Points	EP (%)
Faible	0–4	8–13	Faible	<2	2–6	Faible	0–3	7–12
Intermédiaire	5–8	34–43	Intermédiaire	2–6	17–24	Intermédiaire	4–10	24–31
Forte	≥9	69–90	Forte	>6	54–78	Forte	≥11	58–82

EP : embolie pulmonaire ; FC : fréquence cardiaque ; min : minute ; MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse ; TVP : thrombose veineuse profonde.

des caractéristiques ou performances des tests diagnostiques. En particulier, elle permet d'identifier les patients à risque faible ou moyen chez lesquels un dosage des D-dimères pourrait exclure l'EP avec sécurité, ou encore d'augmenter l'utilité clinique d'examen complémentaires tels que la scintigraphie. L'évaluation de la probabilité clinique au moyen de scores a l'avantage d'être standardisée et plus reproductible. Les scores facilitent en effet, pour tout médecin, quel que soit son niveau d'expertise dans le domaine de la maladie veineuse thrombo-embolique, la détermination de façon fiable et validée de la probabilité clinique d'EP, et donc l'autorisent à mener en toute sécurité sa démarche diagnostique et thérapeutique.

Références

- [1] Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Differential value of risk factors and clinical signs for diagnosing pulmonary embolism according to age. *J Thromb Haemost* 2005; 3 : 2457–64.
- [2] Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1 : 1309–12.
- [3] Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112 : 974–9.
- [4] Le Gal G, Testuz A, Righini M, et al. Reproduction of chest pain by palpation : diagnostic accuracy in suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 330 : 452–3.
- [5] Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography : a multicenter management study. *Am J Med* 2004; 116 : 291–9.
- [6] Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multi-detector row computed tomography in outpatients with suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352 : 1760–8.
- [7] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism : increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83 : 416–20.
- [8] Wicki J, Perneger TV, Junod AF, et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward : a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161 : 92–7.
- [9] Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department : the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144 : 165–71.
- [10] Chagnon I, Bounameaux H, Aujesky D, et al. Comparison of two clinical prediction rules and implicit assessment among patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Med* 2002; 113 : 269–75.
- [11] Klok FA, Mos ICM, Nijkeuter M, et al. Simplification of the Revised Geneva Score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008; 168 : 2131–6.
- [12] Runyon MS, Richman PB, Kline JA. Emergency medicine practitioner knowledge and use of decision rules for the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism : variations by practice setting and training level. *Acad Emerg Med* 2007; 14 : 53–7.

Imagerie de l'embolie pulmonaire

PLAN DU CHAPITRE

11.1 Scanner et IRM.	109	11.3 Échocardiographie.	120
TDM et embolie pulmonaire.	109	Conséquences de la surcharge systolique et diastolique du ventricule droit.	120
IRM.	113	Diagnostic du cœur pulmonaire aigu.	121
11.2 Place de la scintigraphie dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire.	116	Signes associés à l'embolie pulmonaire.	124
Scintigraphie pulmonaire.	116	Diagnostic différentiel.	125
Réalisation pratique de la scintigraphie pulmonaire.	116	Diagnostic de gravité.	125
Place de la scintigraphie pulmonaire dans la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire.	118	Place de l'échocardiographie dans la démarche diagnostique et la stratification du risque.	126
Conclusion.	119	Conclusion.	127

11.1 Scanner et IRM

G. Ferretti, E. Reymond, A. Jankowski

Pour faire le diagnostic d'embolie pulmonaire (EP) aiguë, l'imagerie morphologique, apportant la preuve visuelle de la présence d'un thrombus au sein des branches de l'artère pulmonaire, s'est très largement répandue, notamment grâce aux performances du scanner spiralé [1].

Le scanner spiralé a été en effet une révolution dans l'approche diagnostique de l'EP aiguë grâce à son caractère non invasif, ses performances diagnostiques, sa rapidité d'exécution, sa reproductibilité, sa large disponibilité (24/24h et 365 jours/an) [2]. Les innovations techniques successives ont sensiblement augmenté la qualité des images grâce à la réduction de l'épaisseur de coupe (de 5 à 1 mm), à l'accélération du temps d'acquisition (de 30 s à 1 s), de l'optimisation de la quantité de produit de contraste injecté (de 120 à 50 mL), de la diffusion des scanners. Tous ces éléments ont fait du scanner la technique de référence pour le diagnostic d'EP [2]. De nouvelles avancées techniques sont actuellement en cours de validation [3].

L'IRM a également bénéficié de progrès techniques très importants, connaît une meilleure diffusion dans notre pays mais son accessibilité (24/24h et 365 jours/an) et le temps d'examen limitent cette technique à quelques indications spécifiques dans des centres experts [4].

Le but est ici de faire le point sur ces deux techniques appliquées au diagnostic d'EP sans aborder les algorithmes de prise en charge de la suspicion.

TDM et embolie pulmonaire

Technique

L'angioscanner des artères pulmonaires repose sur l'association temporelle de trois facteurs essentiels :

- l'acquisition volumique continue et rapide par TDM en coupes fines millimétriques de l'ensemble du thorax ;
- l'opacification homogène de l'arbre artériel pulmonaire par un produit de contraste iodé injecté en intraveineux ;
- l'apnée du patient durant 1 à 10 s afin de limiter les artefacts respiratoires.

Acquisition des données

L'évolution a porté sur l'épaisseur de coupe et le temps d'acquisition. En effet, la technique du scanner influence la qualité des images obtenues et la performance diagnostique. Ainsi, les premiers examens TDM des artères pulmonaires étaient réalisés avec des scanners monocoupes dont le temps de rotation était de 1 s par tour. Le compromis temps d'apnée acceptable-temps d'acquisition (20 à 40 s) obligeait à acquérir des coupes de 5 mm d'épaisseur, limitant l'exploration

à l'étage des artères segmentaires, et exposait les patients dyspnéiques à des artéfacts respiratoires dégradant la qualité diagnostique de l'examen.

Actuellement, les machines les plus courantes dans notre pays acquièrent 64 coupes par rotation, avec un temps de rotation variant de 0,3 à 0,5 s. Les coupes inframillimétriques sont généralement reconstruites en coupes de 1 mm et le temps complet d'acquisition est de 3 à 8 s. L'examen s'adresse donc actuellement à des patients très dyspnéiques, aux patients de réanimation dont le respirateur est arrêté momentanément [5] et les artères sont visibles jusqu'au niveau sous-segmentaire en routine. Ainsi, 94 % des artères de 5^e ordre et 74 % des artères de 6^e ordre sont visualisées [6]. La réduction de l'épaisseur de coupe s'accompagne d'une réduction des artéfacts de volume partiel, optimisant la visualisation des embolies dans des artères orientées obliquement, tout en améliorant la concordance inter-observateur des lectures [7].

L'acquisition synchronisée à l'ECG est à la base du coronaroscanner et permet de « figer » les mouvements cardiaques, réduisant les artéfacts de battement retentissant sur les artères des territoires pulmonaires en contact avec le cœur (lingula, lobe inférieur gauche). Un gain diagnostique peut être escompté de cette réduction d'artéfacts mais au prix d'une augmentation significative du temps d'acquisition et de la dose d'irradiation délivrée. Ghaye *et al.* [6] ont cependant montré que seulement 1 % des artères sous-segmentaires sont affectées par des artéfacts, réduisant la justification de la synchronisation dans cette indication.

L'acquisition synchronisée à l'ECG permet d'accéder à des paramètres fonctionnels cardiaques, et en particulier à la fonction ventriculaire droite [8] dont le rôle pronostic est important. Cependant, une étude simple de ces paramètres sur les coupes axiales non synchronisées semble aussi pertinente [9].

L'acquisition synchronisée a également été proposée pour assurer un triple *rule-out* en présence d'une douleur thoracique atypique : exploration synchrone des artères pulmonaires, des artères coronaires et de l'aorte. Cette technique est en cours de validation [10].

Irradiation

L'irradiation distribuée reste un facteur limitant du scanner, en particulier chez les enfants, les jeunes et les femmes enceintes. Les craintes liées aux effets délétères de l'irradiation s'appliquent aux individus mais également à la population en raison de l'augmentation importante du nombre de scanners réalisés pour suspicion d'EP, alors que le pourcentage d'EP diagnostiquée ne cesse de se réduire. Une étude monocentrique en condition de vie réelle montrait que 90,16 % des 2003 scanners réalisés étaient négatifs, ce chiffre atteignant 93,64 % pour les patients des urgences et 86,54 % pour les patients hospitalisés [11]. Le problème de la pertinence du triage des patients adressés au scanner est donc posé aux cliniciens, car la meilleure manière de ne pas irradier les patients reste de ne pas faire l'examen. La justification de la demande d'examen et l'optimisation des examens réalisés sont les deux principes fondamentaux de l'optimisation dosimétrique [12].

L'optimisation de la dose de rayons X délivrée par les scanners a fait l'objet de progrès considérables ces dernières années, à la fois comportemental du fait de l'adaptation du kilovoltage [13] et du milliamperage [14] à la morphologie

du patient, permettant de réduire, à qualité diagnostique conservée, environ 40 % et 20 % de la dose délivrée [13, 14], et technologique du fait de l'introduction de la reconstruction itérative, nouveau mode de calcul des images de scanner permettant de réduire la dose de rayons X de 30 à 50 % tout en conservant une qualité d'image optimale [15, 16].

Opacification iodée

Cette opacification est indispensable afin de rehausser la densité du sang circulant à un niveau suffisant pour permettre la visualisation des thrombi dont la densité est de 40 à 60 UH. La qualité de cette opacification doit être évaluée et rapportée pour chaque examen par le radiologue afin de s'assurer de sa capacité à diagnostiquer une embolie. La densité optimale du sang rehaussé par le produit de contraste doit être supérieure à 250 UH. La quantité de produit de contraste injectée tend à décroître avec le raccourcissement du temps d'acquisition des images. Ainsi, elle était en moyenne de 120 cc pour un scanner monobarrette et 4 barrettes et est réduite actuellement à 50–70 cc pour un scanner supérieur à 16 barrettes. L'opacification par un volume réduit rend l'examen accessible à des patients dont la fonction rénale est altérée.

Sémiologie

Les signes directs TDM d'embolie pulmonaire ont été décrits dès 1992 [1] et correspondent à la présence d'un thrombus plus ou moins occlusif dans les artères pulmonaires opacifiées par du produit de contraste.

Deux images principales sont décrites :

- l'occlusion partielle d'une branche de l'artère pulmonaire apparaissant sous la forme d'une lacune hypodense centrale ou marginalisée, circonscrite par du sang circulant fortement rehaussé par le produit de contraste ;
- l'occlusion complète d'une artère pulmonaire se traduisant par une lacune hypodense occupant toute la lumière de l'artère pulmonaire. Le diamètre des artères pulmonaires siège d'un embolie est souvent augmenté par comparaison aux artères de même génération saines.

D'un point de vue diagnostique, seule la présence de ces signes directs d'EP permet d'affirmer le diagnostic.

Des signes indirects sont souvent observés indiquant soit un infarctus, soit une hémorragie veineuse, soit une réaction pleurale. L'infarctus (fig. 11.1) apparaît sous la forme d'une condensation pulmonaire généralement périphérique, sous-pleurale et basale classiquement triangulaire, à sommet dirigé vers le hile [17]. Des zones de verre dépoli central cernées par une condensation pulmonaire donnant un aspect grillagé ont été rapportées plus récemment [18]. La découverte de ces signes sur des coupes scannographiques sans injection doit inciter à réaliser un angioscanner pour rechercher un thrombus dans les artères destinées aux territoires sièges de ces anomalies parenchymateuses. D'autres images indirectes sont décrites : atelectasies planes, petit épanchement pleural. Une oligémie localisée est rarement décrite en présence d'une EP aiguë [17].

Évaluation de l'importance de l'embolie

Deux périodes se sont succédé concernant l'évaluation de la sévérité de l'embolie : la période insistant sur la quantification de la charge embolique telle que pouvait le faire

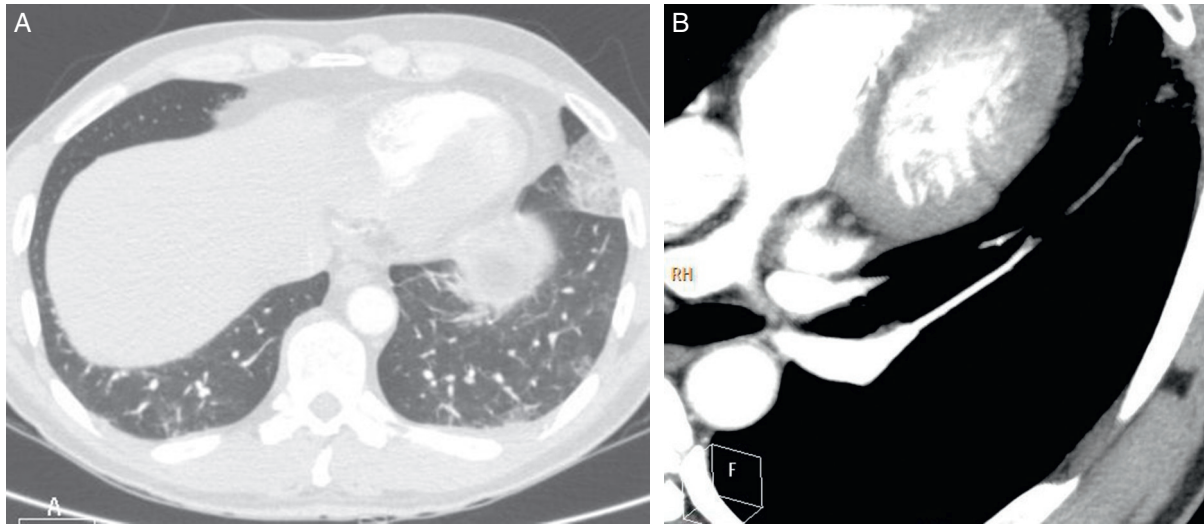


Fig. 11.1 Infarctus pulmonaire lingulaire plurilobulaire. **a.** Coupe axiale transverse passant par le segment inférieur de la lingula montrant une opacité en verre dépoli à bord net, triangulaire à base pleurale et sommet dirigé vers le hile du segment inférieur de la lingula évocateur d'infarctus pulmonaire. **b.** Coupe scannographique avec injection de produit de contraste et reformation inclinée dans le plan de l'artère pulmonaire destinée au segment inférieur de la lingula montrant une embolie sous-segmentaire.

l'angiographie avec le score de Miller, puis l'évaluation du retentissement cardiaque droit à la recherche de signes de cœur pulmonaire aigu [19].

Charge embolique

La corrélation entre l'importance de l'obstruction artérielle pulmonaire et la mortalité précoce reste controversée. Plusieurs études ont montré une telle corrélation et ont proposé d'évaluer le score d'obstruction de manière semi-quantitative [20] ou quantitative [21]. D'autres études n'ont pas montré de relation statistiquement significative entre ces deux facteurs [22, 23]. Le degré d'altération préalable de la fonction pulmonaire joue probablement un rôle dans ces résultats discordants [3]; une très faible charge embolique peut décompenser un patient atteint d'une bronchopneumopathie chronique obstructive sévère, alors qu'elle sera peu ou pas symptomatique chez un patient avec une fonction pulmonaire conservée. Une voie de recherche consiste à estimer le défaut de perfusion pulmonaire tel qu'il peut être montré en scanner double énergie de perfusion [24, 25].

Dysfonction ventriculaire droite

La première description TDM de dysfonction ventriculaire droite (VD) associée à une embolie pulmonaire date de 1998 [26]. La description de ces signes chez des patients hémodynamiquement stables avec une embolie pulmonaire présente un intérêt pour prédire leur évolution [27]. Ces signes (fig. 11.2) sont systématiquement évaluables sur le scanner avec injection en coupes axiales et ne nécessitent pas de reconstruction particulière des images cardiaques ni de synchronisation à l'ECG [9]. Ils associent des modifications majeures, du ventricule droit : dilatation de la cavité ventriculaire droite mesurée par le diamètre transversal à mi-hauteur du VD rapporté au diamètre transversal à mi-hauteur du ventricule gauche ($VD/VG > 1$); déplacement vers la gauche (bombement) du septum interventriculaire. Les signes secondaires sont : l'élargissement de l'oreillette droite, le reflux du contraste iodé dans la veine cave

inférieure et les veines sus-hépatiques, la dilatation de la veine cave supérieure, de la veine azygos, de la veine cave inférieure, du sinus coronaire. L'évaluation visuelle subjective de la taille du VD par rapport au VG pourrait remplacer les mesures afin de stratifier le risque d'embolie pulmonaire subgrave [28]. Le rapport VD/VG est corrélé à la gravité hémodynamique de l'embolie [29, 30], à la morbidité et mortalité intra-hospitalière [31, 32].

La prédiction de la mortalité à 3 mois chez les patients présentant une EP hémodynamiquement stable initialement a été évaluée par Moroni et al. [27] dans une série rétrospective de 226 patients en combinant les facteurs de dysfonction du VD et le score de charge embolique selon Qanaldi [20]. Chez ces patients, le rapport $VD/VG > 1$ est le seul facteur prédictif de décès lorsque la charge embolique est faible ($< 40\%$). Une charge embolique importante ($> 40\%$) et le déplacement du septum interventriculaire ne sont pas des facteurs prédictifs de mortalité.

L'étude rétrospective de Choi et al. [33] confirme que le rapport $VD/VG > 1$ est un facteur pronostic indépendant d'événements cliniques défavorables chez les patients présentant une EP. Combiné à d'autres facteurs pronostiques tels que le score PESI, NT-pro-BNP, troponine I, la dilatation du VD apporte un élément additionnel au diagnostic de gravité. L'étude prospective de Jiménez [34] incluant 848 patients avec une EP normotensive a montré la relation entre la taille du VD ($VD/VG > 0,9$) en TDM et les autres marqueurs de dysfonction cardiaque au diagnostic, mais n'a pas démontré une association entre la dilatation du VD et le pronostic à 30 jours.

Évolutions récentes

Détection automatique par ordinateur (computer assisted detection) des emboles

L'apport du *computer assisted detection* (CAD) a été évalué par rapport à la lecture classique sur une série de 197 patients (159 sans embolie et 38 avec) par six lecteurs d'expérience variable. La référence était établie par deux lecteurs indépendants [35]. Sans CAD, la sensibilité de

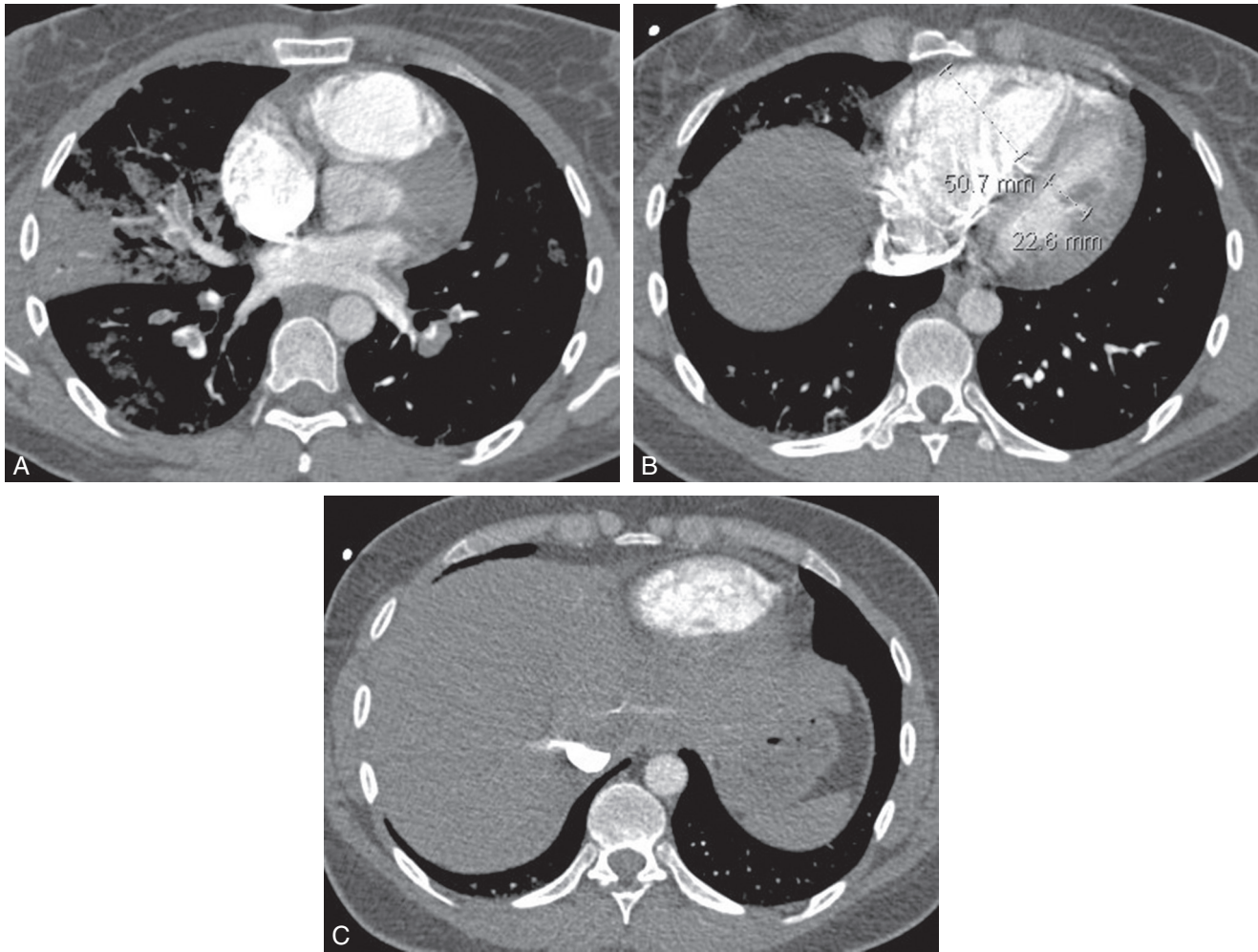


Fig. 11.2 Embolie pulmonaire bilatérale avec signe de cœur pulmonaire aigu chez une patiente de 45 ans. **a.** Coupe injectée passant par l'oreillette gauche montrant une embolie pulmonaire bilatérale multisegmentaire associée à un infarctus du lobe moyen. Dilatation de l'oreillette droite. **b.** Coupe axiale transverse passant par les ventricules montrant une dilatation du ventricule droit dont le diamètre transverse à mi-hauteur est de 50,7 mm, alors que le diamètre transverse à mi-hauteur du ventricule gauche est de 22,6 mm. Notez l'aspect rectiligne du septum interventriculaire. **c.** Coupe passant par le foie montrant un reflux de produit de contraste dans la veine cave inférieure.

détection des EP variait de 68 à 100 % et avec CAD de 76 à 100 %. L'augmentation de sensibilité était statistiquement significative ($p < 0,001$), sans perte de spécificité ($p = 0,855$) et lecteur-dépendant ($p < 0,001$). De plus, l'analyse de variance montrait une réduction significative de la durée de lecture (24–208 s sans CAD *versus* 17–196 s avec CAD) et un accroissement significatif de la confiance diagnostique lors de l'utilisation du CAD. Les auteurs soulignent que les variations inter-observateur imposent un essai plus large. Une autre étude soulignait que le CAD améliorait la sensibilité de détection des EP des lecteurs inexpérimentés au prix d'une augmentation importante des faux positifs [36].

Scanner double énergie

Le scanner double énergie (fig. 11.3) est une évolution récente dont la finalité est l'acquisition simultanée des données images à des kilovoltages différents, ce qui permet d'analyser les composantes tissulaires et en produit de contraste de chaque voxel de l'image [37]. Dans le cadre de l'EP, cette technique permet d'ajouter à l'étude morpholo-

gique des artères une étude fonctionnelle du parenchyme en montrant la distribution du produit de contraste iodé tissulaire, reflet de la perfusion tissulaire, avec une grande résolution spatiale et sans irradiation supplémentaire [38]. Cependant, il a été montré que les défauts de perfusion ne sont pas spécifiques d'une EP et peuvent être expliqués par une maladie des petites voies aériennes [37]. La lecture de la perfusion doit, comme en scintigraphie, être corrélée à la morphologie du parenchyme pulmonaire.

Embolie pulmonaire et femme enceinte

La démarche diagnostique devant une suspicion d'EP chez la femme enceinte a été clarifiée en 2011 par la publication des recommandations d'un groupe multidisciplinaire sous l'égide de l'*American Thoracic Society* et de la *Society of thoracic radiology* [39]. Chez une femme enceinte avec une suspicion d'EP, les recommandations gradées fortes sont au nombre de trois :

- la radiographie thoracique est recommandée comme première technique irradiante dans la prise en charge ;

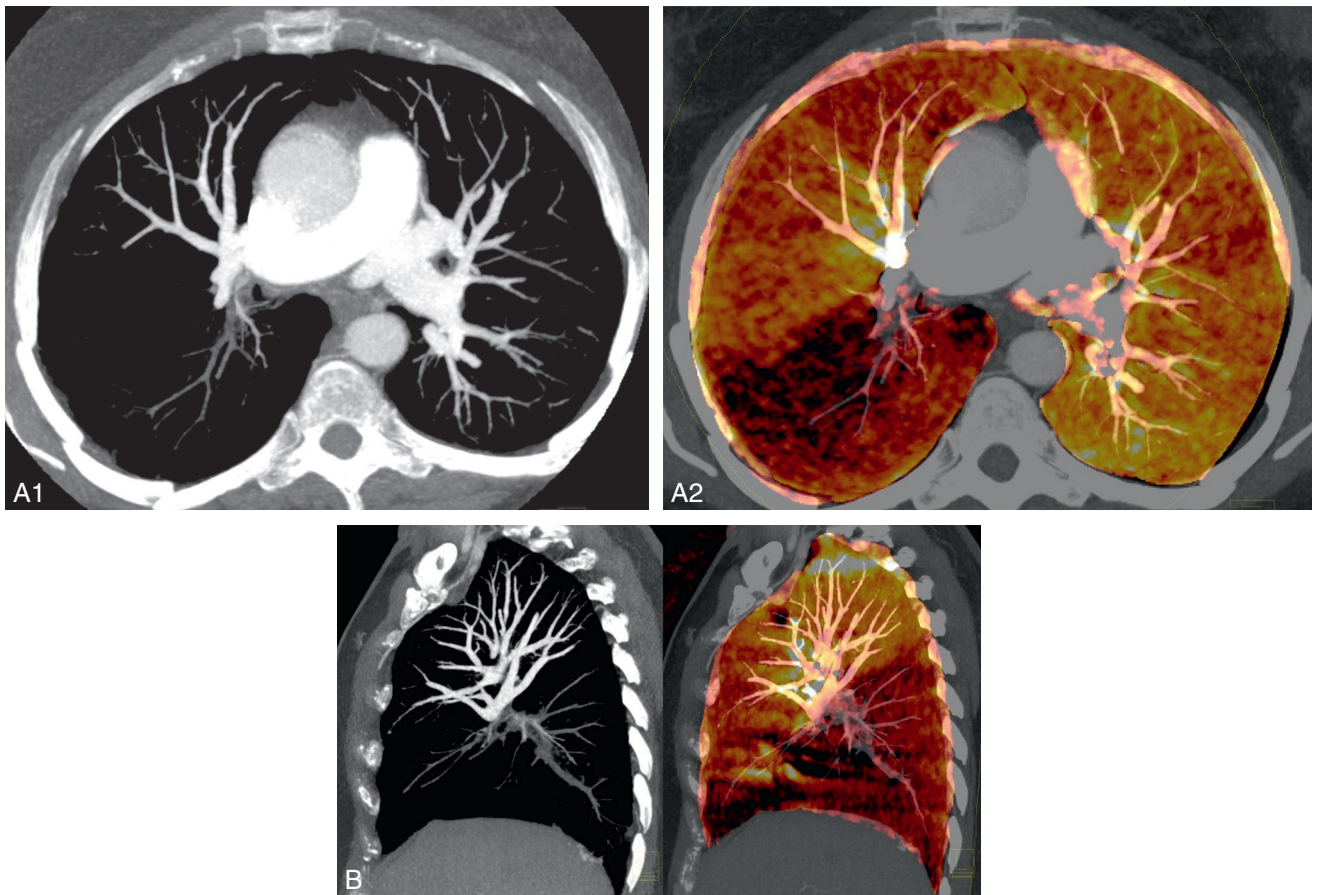


Fig. 11.3 Embolie pulmonaire explorée par scanner double tube et double énergie. a. Coupe axiale transverse montrant un thrombus dans l'artère pulmonaire destinée au lobe inférieur droit. b. Évaluation de la perfusion pulmonaire montrant un défaut perfusionnel du lobe inférieur droit secondaire à l'embolie. Source : Pr F. Laurent, CHU de Bordeaux.

- si la radiographie est normale, la scintigraphie de ventilation perfusion est recommandée plutôt que l'angioscanner;
- en cas de scintigraphie de ventilation perfusion non diagnostique, un angioscanner des artères pulmonaires est recommandé plutôt qu'une angiographie digitalisée.

Les recommandations gradées faibles sont :

- de ne pas pratiquer de dosage des D-dimères dans ce contexte;
- de réaliser une échographie des membres inférieurs en présence de signes de thrombose veineuse profonde (TVP), suivie de mise sous traitement si positive et de la poursuite des investigations si négative;
- de ne pas réaliser une échographie des membres inférieurs en l'absence de signes de TVP mais une étude de la vascularisation pulmonaire;
- en présence d'une radiographie anormale, de recommander le scanner plutôt que la scintigraphie.

La grossesse induit des modifications hémodynamiques (augmentation du volume sanguin, accélération du rythme cardiaque) dont il faut tenir compte pour optimiser le scanner en injectant à fort débit un produit de contraste fortement dosé en iode au décours d'une apnée sans inspiration profonde, afin de limiter le retour veineux non opacifié en provenance de la veine cave inférieure [40].

IRM

Alors que l'IRM offre des avantages théoriques importants sur le scanner, tels que l'absence d'irradiation et des possibilités d'imagerie fonctionnelle, plusieurs écueils limitent son utilisation comme technique de diagnostic courant de l'EP aiguë : durée de l'examen, difficultés à surveiller le patient en situation urgente, résolution spatiale limitée, coût élevé, disponibilité limitée, technique complexe imposant un personnel entraîné et expérimenté, sensibilité limitée [41, 42].

Technique

En pratique clinique, différentes techniques d'IRM (fig. 11.4) peuvent être mises en œuvre soit pour :

- diagnostiquer directement l'EP, telles des séquences morphologiques sans injection de type *steady-state-free-precession* [43] ou des acquisitions 3D d'angio-IRM avec injection de produit de contraste contenant du gadolinium [4, 42];
- évaluer le retentissement de l'embolie sur la perfusion pulmonaire [4, 43].

La combinaison de ces trois types d'acquisitions permet d'atteindre une performance diagnostique équivalente à celle du scanner multibarettes au prix d'un allongement de la durée d'examen. L'IRM permet de montrer les diagnostics différen-

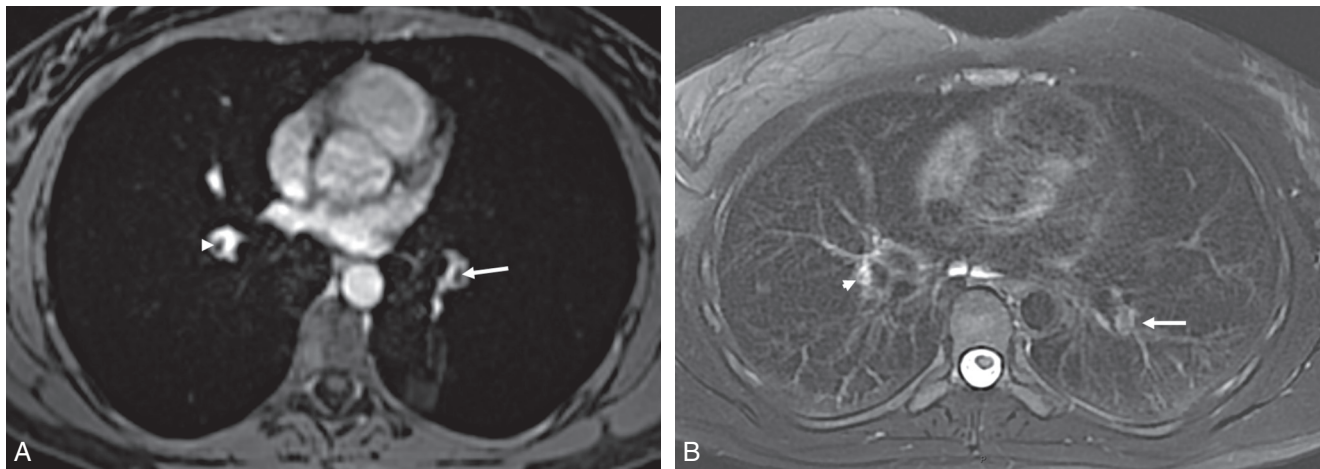


Fig. 11.4 Embolie pulmonaire visualisée en IRM chez une patiente âgée de 33 ans. **a.** Coupe axiale transverse de 2 mm d'épaisseur en séquence T1 écho de gradient après injection de produit de contraste montrant la présence d'une lacune hypo-intense cernée par le sang rehaussé par l'injection de produit de contraste à base de gadolinium au niveau des branches artérielles pulmonaires destinées aux deux lobes inférieurs. **b.** Coupe axiale transverse en séquence T2 propeller avec suppression de la graisse et asservissement respiratoire montrant une lacune dans chacune des deux branches artérielles destinées aux lobes inférieurs (flèche). Source : Dr A. Khalil, hôpital Tenon, Paris.

tiels de l'embolie, très fréquents en pratique clinique puisqu'ils peuvent expliquer la présentation clinique chez 42 % des patients [44]. L'association des différentes techniques, en particulier sans injection et d'angio-IRM, est recommandée par Revel et al. [4] après avoir analysé les trois types de séquences dans une série prospective de 274 patients. La valeur prédictive négative de la perfusion IRM (84,8 %) est à elle seule insuffisante pour éliminer une EP. Biederer et al. [45] recommandent que l'exploration soit réalisée en deux étapes : d'abord sans injection de contraste avec séquence adaptée permettant de visualiser les artères centrales et une éventuelle embolie en quelques secondes ; puis, en l'absence d'embolie visible, une angio-IRM avec injection de contraste est acquise.

Performances diagnostiques

Les performances de l'IRM ne sont évaluées que dans quelques études provenant de centres experts, rapportant une sensibilité comprise entre 71 et 100 % et une spécificité de 92 à 100 % [43, 46]. Ces résultats ont été confirmés par l'étude PIOPED-III qui a rapporté une sensibilité de 78 à 90 % et une spécificité de 99 à 100 %, alors que la VPN est de 97 % pour un suivi à 3 mois en ne prenant en compte que les IRM techniquement satisfaisantes [47]. Cependant, dans cette étude incluant 371 patients, la proportion d'IRM techniquement adéquates variait de 48 à 89 % en fonction des centres (moyenne 75 %), limitant la performance de l'IRM à une sensibilité de 57 %, lorsque les IRM techniquement inadéquates étaient prises en compte dans les calculs.

Une étude rétrospective monocentrique récente, incluant 190 patients suspects d'EP, montrait une qualité diagnostique des IRM dans 97,4 % des cas. Quatorze pour cent des examens étaient positifs ; le taux de récurrence à un an parmi les négatifs était de 3,4 % ; la VPN de l'angio-IRM était de 97 % (IC95 % : 92-99) à 3 mois [48]. Ainsi, les indications de l'IRM devraient être réservées aux patients ayant des contre-indications temporaires ou définitives au scanner injecté, comme l'allergie au produit de contraste iodé ou la grossesse, et explorées dans des centres experts [47].

Ainsi, l'IRM a fait de grands progrès techniques ces dernières années, ouvrant des perspectives intéressantes pour le diagnostic de l'EP en combinant les techniques d'acquisition [49]. Cependant, elle semble réservée à des centres experts et à certains sujets, tels que les allergiques au produit de contraste iodé, les patients jeunes ou les femmes enceintes avec une faible probabilité clinique chez lesquels il est nécessaire de limiter l'irradiation [50].

Références

- [1] Remy-Jardin M, Remy J, Wattrinne L, et al. Central pulmonary thromboembolism : diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique-comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992 ; 185 : 381-7.
- [2] Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, et al. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography : a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2007 ; 245 : 315-29.
- [3] Remy-Jardin M, Pontana F, Faivre JB, et al. New insights in thromboembolic disease. *Radiol Clin North Am* 2014 ; 52 : 183-93.
- [4] Revel MP, Sanchez O, Lefort C, et al. Diagnostic accuracy of unenhanced, contrast-enhanced perfusion and angiographic MRI sequences for pulmonary embolism diagnosis : results of independent sequence readings. *Eur Radiol* 2013 ; 23 : 2374-82.
- [5] Minet C, Lugosi M, Savoye PY, et al. Pulmonary embolism in mechanically ventilated patients requiring computed tomography : prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med* 2012 ; 40 : 3202-8.
- [6] Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, et al. Peripheral pulmonary arteries : how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001 ; 219 : 629-36.
- [7] Schoepf UJ, Holzkecht N, Helmberger TK, et al. Subsegmental pulmonary emboli : improved detection with thin-collimation multi-detector row spiral CT. *Radiology* 2002 ; 222 : 483-90.
- [8] Abel E, Jankowski A, Pison C, et al. Pulmonary artery and right ventricle assessment in pulmonary hypertension : correlation between functional parameters of ECG-gated CT and right-side heart catheterization. 1. *Acta Radiol* 2012 ; 53 : 720-7.
- [9] Kamel EM, Schmidt S, Doenz F, et al. Computed tomographic angiography in acute pulmonary embolism : do we need multi-

- planar reconstructions to evaluate the right ventricular dysfunction? *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32 : 438–43.
- [10] Branch KR, Strote J, Shuman WP, et al. Diagnostic accuracy and clinical outcomes of ECG-gated, whole chest CT in the emergency department. *PLoS One* 2013; 8 : e61121.
 - [11] Mamlouk MD, van Sonnenberg E, Gosalia R, et al. Pulmonary embolism at CT angiography : implications for appropriateness, cost, and radiation exposure in 2003 patients. *Radiology* 2010; 256 : 625–32.
 - [12] Mayo J, Thakur Y. Pulmonary CT angiography as first-line imaging for PE : image quality and radiation dose considerations. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 200 : 522–8.
 - [13] Gorgos A, Remy-Jardin M, Duhamel A, et al. Evaluation of peripheral pulmonary arteries at 80 kV and at 140 kV : dual-energy computed tomography assessment in 51 patients. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33 : 981–6.
 - [14] Kubo T, Lin PJ, Stiller W, et al. Radiation dose reduction in chest CT : a review. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190 : 335–43.
 - [15] Pontana F, Pagniez J, Duhamel A, et al. Reduced-dose low-voltage chest CT angiography with Sinogram-affirmed iterative reconstruction versus standard-dose filtered back projection. *Radiology* 2013; 267 : 609–18.
 - [16] Co SJ, Mayo J, Liang T, et al. Iterative reconstructed ultra high pitch CT pulmonary angiography with cardiac bowtie-shaped filter in the acute setting : effect on dose and image quality. *Eur J Radiol* 2013; 82 : 1571–6.
 - [17] Coche EE, Müller NL, Kim KI, et al. Acute pulmonary embolism : ancillary findings at spiral CT. *Radiology* 1998; 207 : 753–8.
 - [18] Revel MP, Triki R, Chatellier G, et al. Is it possible to recognize pulmonary infarction on multisecton CT images? *Radiology* 2007; 244 : 875–82.
 - [19] Ghaye B, Ghuysen A, Bruyere PJ, et al. Can CT pulmonary angiography allow assessment of severity and prognosis in patients presenting with pulmonary embolism? What the radiologist needs to know. *RadioGraphics* 2006; 26 : 23–39.
 - [20] Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism : comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176 : 1415–20.
 - [21] Furlan A, Patil A, Park B, et al. Accuracy and reproducibility of blood clot burden quantification with pulmonary CT angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196 : 516–23.
 - [22] Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging* 2003; 18 : 207–16.
 - [23] Pech M, Wieners G, Dul P, et al. Computed tomography pulmonary embolism index for the assessment of survival in patients with pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2007; 17 : 1954–9.
 - [24] Chae EJ, Seo JB, Jang YM, et al. Dual-energy CT for assessment of the severity of acute pulmonary embolism : pulmonary perfusion defect score compared with CT angiographic obstruction score and right ventricular/left ventricular diameter ratio. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194 : 604–10.
 - [25] Apfalter P, Bachmann V, Meyeet al Henzler T, et al. Prognostic value of perfusion defect volume at dual energy CTA in patients with pulmonary embolism : correlation with CTA obstruction scores, CT parameters of right ventricular dysfunction and adverse clinical outcome. *Eur J Radiol* 2012; 81 : 3592–7.
 - [26] Reid JH, Murchison JT. Acute right ventricular dilatation : a new helical CT sign of massive pulmonary embolism. *Clin Radiol* 1998; 53 : 694–8.
 - [27] Moroni AL, Bosson JL, Hohn N, et al. Non-severe pulmonary embolism : prognostic CT findings. *Eur J Radiol* 2011; 79 : 452–8.
 - [28] Kumamaru KK, Hunsaker AR, Bedayat A, et al. Subjective assessment of right ventricle enlargement from computed tomography pulmonary angiography images. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012; 28 : 965–73.
 - [29] Collomb D, Paramelle PJ, Calaque O, et al. Severity assessment of acute pulmonary embolism : evaluation using helical CT. *Eur Radiol* 2003; 13 : 1508–14.
 - [30] Contractor S, Maldjian PD, Sharma VK, et al. Role of helical CT in detecting right ventricular dysfunction secondary to acute pulmonary embolism. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26 : 587–91.
 - [31] Araoz PA, Gotway MB, Trowbridge RL, et al. Helical CT pulmonary angiography predictors of in-hospital morbidity and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *J Thorac Imaging* 2003; 18 : 207–16.
 - [32] Ghaye B, Ghuysen A, Willems V, et al. Severe pulmonary embolism : pulmonary artery clot load scores and cardiovascular parameters as predictors of mortality. *Radiology* 2006; 239 : 884–91.
 - [33] Choi KJ, Cha SI, Shin KM, et al. Prognostic implications of computed tomographic right ventricular dilation in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2014; 133 : 182–6.
 - [34] Jiménez D, Lobo JL, Monreal M, et al. PROTECT investigators. Prognostic significance of multidetector CT in normotensive patients with pulmonary embolism : results of the protect study. *Thorax* 2014; 69 : 109–15.
 - [35] Wittenberg R, Peters JF, Van den Berk IA, et al. Computed tomography pulmonary angiography in acute pulmonary embolism : the effect of a computer-assisted detection prototype used as a concurrent reader. *J Thorac Imaging* 2013; 28 : 315–21.
 - [36] Blackmon KN, Florin C, Bogoni L, et al. Computer-aided detection of pulmonary embolism at CT pulmonary angiography : can it improve performance of inexperienced readers? *Eur Radiol* 2011; 21 : 1214–23.
 - [37] Lu GM, Zhao Y, Zhang LJ, et al. Dual-energy CT of the lung. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199(5 Suppl) : S40–53.
 - [38] Kang MJ, Park CM, Lee CH, et al. Dual-energy CT : clinical applications in various pulmonary diseases. *Radiographics* 2010; 30 : 685–98.
 - [39] Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, et al. ATS/STR Committee on Pulmonary Embolism in Pregnancy. American Thoracic Society documents : an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline - evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Radiology* 2012; 262 : 635–46.
 - [40] Hartmann JJ, Wittenberg R, Schaefer-Prokop C. Imaging of acute pulmonary embolism using multi-detector CT angiography : an update on imaging technique and interpretation. *Eur J Radiol* 2010; 74 : 40–9.
 - [41] Ghaye B, Dondelinger RE. idérés indemnes d'EP, ont développé une thrombose veineuse profonde d. *Eur Radiol* 2008; 18 : 500–9.
 - [42] Hosch W, Schlieter M, Ley S, et al. Detection of acute pulmonary embolism : feasibility of diagnostic accuracy of MRI using a stepwise protocol. *Emerg Radiol* 2014; 21 : 151–8.
 - [43] Kluge A, Luboldt W, Bachmann G. Acute pulmonary embolism to the subsegmental level : diagnostic accuracy of three MRI techniques compared with 16-MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187 : W7–14.
 - [44] Tsai KL, Gupta E, Haramati LB. Pulmonary atelectasis : a frequent alternative diagnosis in patients undergoing CT-PA for suspected pulmonary embolism. *Emerg Radiol* 2004; 10 : 282–6.
 - [45] Biederer J, Mirsadraee S, Beer M, et al. MRI of the lung (3/3) - Current applications and future perspectives. *Insights Imaging* 2012; 3 : 373–86.
 - [46] Pleszewski B, Chartrand-Lefebvre C, Qanadli SD, et al. Gadolinium-enhanced pulmonary magnetic resonance angiography in the diagnosis of acute pulmonary embolism : a prospective study on 48 patients. *Clin Imaging* 2006; 30 : 166–72.
 - [47] Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiographie for pulmonary embolism : a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010; 152(434–43) : W142–3.
 - [48] Schiebeler ML, Nagle SK, François CJ, et al. Effectiveness of MR angiography for the primary diagnosis of acute pulmonary embolism : clinical outcomes at 3 months and 1 year. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38 : 914–25.
 - [49] Kalb B, Sharma P, Tigges S, et al. MR imaging of pulmonary embolism : diagnostic accuracy of contrast-enhanced 3D MR pulmonary angiography, contrast-enhanced low-flip angle 3D GRE, and nonenhanced free-induction FISP sequences. *Radiology* 2012; 263 : 271–8.
 - [50] Ersoy H, Goldhaber SZ, Cai T, et al. Time-resolved MR angiography : a primary screening examination of patients with suspected pulmonary embolism and contraindications to administration of iodinated contrast material. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188 : 1246–54.

11.2 Place de la scintigraphie dans la prise en charge de l'embolie pulmonaire

J. Monteil, S. Verbeke, L. Négrier

L'embolie pulmonaire (EP) est une conséquence potentiellement fatale de la maladie veineuse thrombo-embolique. C'est un diagnostic d'urgence qui peut être manqué sur une présentation clinique non spécifique. La problématique des praticiens confrontés à la suspicion d'EP est assez dichotomique puisque d'un côté, il ne faut pas ne pas méconnaître un patient relevant d'un traitement anticoagulant et d'un autre côté, compte tenu des risques potentiels d'un traitement inutile, il ne faut pas administrer d'anticoagulant à un patient qui ne le justifie pas. L'examen clinique ne permettant pas d'être suffisamment sensible et spécifique pour éliminer ou affirmer le diagnostic d'embolie pulmonaire, il est indispensable d'élaborer une stratégie s'appuyant sur différents éléments comme la probabilité clinique et la détermination de scores avec, par exemple, le score de Wells ou celui révisé de Genève [1,2]. À ces scores sont associés les résultats d'explorations biologiques (D-dimères) et d'examen d'imagerie pour suspecter ou confirmer la présence d'EP. L'examen d'imagerie de référence reste l'angiographie pulmonaire. En effet, chez des patients non anticoagulés après une angiographie négative, le risque thrombo-embolique à 3 mois a été estimé à moins de 2 % [3]. Mais il faut souligner que le coût, le caractère invasif de la procédure et la survenue de complications en limitent l'utilisation au profit de techniques non invasives incluant l'écho-Doppler veineux des membres inférieurs, l'angioscanner thoracique ou la scintigraphie pulmonaire. Avec ces stratégies d'exploration, la prévalence de l'EP a fortement diminué en un demi-siècle parmi les sujets explorés. En effet, la proportion d'EP confirmée, parmi les patients pour lesquels l'hypothèse avait été formulée, était de 50 % dans les années 1960 et ne représentait plus, dans les années 2000, que 10 % en Amérique du Nord et 20 % en Europe. Simultanément, pour retenir le diagnostic d'une EP, il fallait explorer trois patients dans les années 1960, et au moins dix patients dans les années 2000 [4]. À cette même époque en France, une étude épidémiologique en Bretagne portant sur 342 000 personnes estimait l'incidence annuelle d'EP à 6/10 000 habitants [5].

Scintigraphie pulmonaire

C'est une technique ancienne et robuste utilisée dans les cas de suspicion d'EP. Elle est responsable de très rares cas d'événement allergique. Le principe de la scintigraphie pulmonaire de perfusion repose sur l'administration intraveineuse de macro-agrégats de sérum albumine humaine marqué au ^{99m}Tc (technétium (^{99m}Tc)). Le diamètre des particules est de 20 à 100 μm . Il est supérieur au diamètre des structures vasculaires distales. Ces particules radio-marquées sont responsables de l'obstruction d'une faible proportion des

capillaires et des précapillaires pulmonaires et donnent une estimation de la vascularisation capillaire pulmonaire. Dans le cas d'une occlusion d'une branche de l'artère pulmonaire, le lit capillaire d'aval ne reçoit pas de particules marquées et sera visualisé de façon indirecte sous la forme d'une hypofixation dont la systématisation anatomique correspond au territoire vasculaire exclu. Cette administration ne peut pas aggraver une EP même sévère puisque la dose injectée de radio-traceur de l'ordre de 35 à 200 MBq correspond à l'injection de 6.10^4 à 7.10^5 particules, à mettre en perspective avec le nombre de capillaires pulmonaires (de l'ordre de 3.10^8) et celui des précapillaires (de l'ordre de 3.10^8). L'étude de la perfusion est en général combinée à l'exploration de la ventilation pulmonaire : on réalise alors une scintigraphie de ventilation/perfusion (V/P).

La scintigraphie pulmonaire de ventilation peut être réalisée à l'aide de gaz radio-actifs qui sont capables d'atteindre les alvéoles ou par l'administration d'aérosols ou de microparticules de carbone marquées au ^{99m}Tc , qui vont tapisser les parois bronchiques. L'intérêt de la scintigraphie additionnelle de ventilation est d'accroître la spécificité de l'examen en identifiant une hypoventilation associée à une hypoperfusion non causée par une origine embolique mais par une vasoconstriction adaptative à une cause d'hypoxie (« réflexe de von Euler » ou vasospasme adaptatif de la perfusion aux troubles ventilatoires). Dans ce cas, on obtient une concordance des zones d'hypofixation en perfusion et en ventilation : *perfusion-ventilation match* des Anglo-Saxons. Au contraire, dans l'EP récente, la ventilation est supposée normale en regard du segment hypoperfusé : c'est la discordance ou *perfusion-ventilation mismatch* [6,7].

Réalisation pratique de la scintigraphie pulmonaire

Radio-pharmaceutiques

Radio-pharmaceutiques utilisables pour la ventilation

Venticis®

La ventilation nécessite l'utilisation d'un nébuliseur. Le radio-pharmaceutique marqué au ^{99m}Tc est introduit dans le nébuliseur et l'aérosol est inhalé pendant 2 à 4 minutes. La distribution du radiotraceur se fait par dépôt au niveau de la muqueuse de l'arbre bronchique et des alvéoles. Il est possible d'obtenir des images de ventilation régionale (colloïde, phytates) ou des études de la perméabilité alvéolocapillaire (*diethylene triamine pentaacetic acid*). L'acquisition se déroule immédiatement après l'inhalation. La répartition et le dépôt du radio-pharmaceutique le long de l'arbre bronchique peuvent être perturbés par des turbulences de flux favorisées par des pathologies pulmonaires sous-jacentes (troubles ventilatoires, emphysème, BPCO...).

Technegas®

Ces microparticules de carbone marquées au ^{99m}Tc sont administrées par inhalation lors d'une inspiration profonde et lente. La dispersion ultrafine de microparticules de carbone (médiane de 0,05 à 0,15 μm) marquées au ^{99m}Tc se

fait au niveau de la muqueuse de l'arbre bronchique et des alvéoles. Comme pour les aérosols, il peut aussi se produire un passage vers l'œsophage et l'estomac, par déglutition de particules marquées. C'est l'examen de choix pour le diagnostic de l'embolie pulmonaire si on ne dispose pas de gaz ^{81m}Kr (krypton ^{81m}Kr). Les techniques à base d'aérosols sont aisément disponibles en routine clinique dans les services de médecine nucléaire, contrairement au krypton. La dose absorbée est d'environ 0,1 mSv.

^{81m}Kr krypton (Kryptoscan®)

Le ^{81m}Kr krypton est obtenu à partir d'un générateur rubidium 81/krypton 81m. Le patient respire de manière continue le ^{81m}Kr (période de 13 s) fourni par le générateur de ^{81}Rb . Des acquisitions en double isotope sont possibles permettant l'acquisition simultanée de la scintigraphie de ventilation et de perfusion, ce qui est la méthode de choix. Par contre, le prix élevé et la disponibilité du générateur limitent la généralisation de son utilisation. La dose absorbée est d'environ 0,05 mSv.

Radio-pharmaceutiques pour la perfusion

Il s'agit de macro-agrégats d'albumine humaine, le Pulmocis® et le Lyomaa®. La période biologique varie de 1,5 à 3 heures. L'injection est réalisée par voie intraveineuse, préférentiellement en position couchée en évitant tout reflux sanguin dans la seringue. Comme pour tout produit obtenu à partir de dérivés du sang, il y a une double obligation de traçabilité (article R. 5144-26 du Code de la santé publique) et d'information au patient. L'obligation de traçabilité, à conserver 40 ans, comprend : la date de la délivrance, le nom et le service du prescripteur, le nom, le prénom et la date de naissance du patient, la quantité délivrée et l'étiquette d'identification du lot.

Protocoles d'acquisition

Chronologie de l'acquisition

Si on dispose de ^{81m}Kr , on peut réaliser une acquisition V/P en double isotope après injection des macro-agrégats d'albumine humaine marqués au ^{99m}Tc . Le patient inhale le ^{81m}Kr sous la caméra lors de l'acquisition et les images de perfusion et de ventilation sont obtenues simultanément pour les mêmes incidences. Les données fonctionnelles de ventilation (^{81m}Kr) et de perfusion (macro-agrégats technétisés) sont différenciées par la différence d'énergie émise par le ^{99m}Tc et le ^{81m}Kr . Si l'on ne dispose pas de ^{81m}Kr , les acquisitions se font en deux temps : acquisition des images ventilatoires après inhalation d'aérosols puis secondairement, injection de macro-agrégats d'albumine humaine pour l'acquisition des images perfusionnelles.

Images planaires ou tomoscintigraphie plus ou moins associée au scanner

Traditionnellement, les images de perfusion et de ventilation sont acquises en mode planaire sur six incidences (faces antérieure et postérieure, obliques antérieurs droit et gauche, obliques postérieurs droit et gauche). Il est possible d'obtenir par tomoscintigraphie des images en coupes de perfusion et de ventilation. Ce type d'imagerie nécessite des

temps d'acquisition un peu plus longs. À l'aide de machines hybrides (TEMP/TDM), cette tomographie peut être couplée à des acquisitions tomomodensitométriques pour disposer de données anatomiques mais au prix d'une augmentation de la dosimétrie. Dans ce dernier cas, le TDM n'est pas associé à une injection de produit de contraste comme lors des angioscanners à visée diagnostique.

Dosimétrie

La dose d'exposition pour une exploration de la perfusion avec 100 MBq de macro-agrégats de sérum albumine marqués au ^{99m}Tc est de 1,1 mSv (soit 11 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$), ce qui est inférieur à une exploration TDM spiralee (2 à 6 mSv) mais supérieur à une radiographie thoracique (0,05 mSv) [8].

Interprétation des images

Diagnostic d'embolie pulmonaire récente

Que les images soient obtenues en incidences planaires ou en imagerie en coupes, le diagnostic d'embolie pulmonaire récente est basé sur la recherche d'un ou plusieurs défauts perfusionnels bien systématisés (triangulaires à base pleurale) et bien ventilés (fig. 11.1). Des défauts perfusionnels et ventilatoires concordants orientent vers une pathologie pleuroparenchymateuse non embolique (notamment en cas de BPCO associée ou d'épanchement pleural), mais peuvent également être liés à des séquelles thrombo-emboliques. Une hypoperfusion bordée par du poumon normalement perfusé (*stripe sign*) est associée à une faible probabilité d'embolie pulmonaire. L'utilisation de l'imagerie en coupe permet d'améliorer les performances de l'examen, d'autant plus si elle est couplée au scanner, ce qui permet de comparer les données scintigraphiques avec l'aspect morphologique du parenchyme pulmonaire.

Contre-indications – effets secondaires théoriques ou potentiels

Un shunt droite-gauche peut faire courir le risque d'embolisation des particules dans les territoires artériels systémiques, notamment cérébral et rénal. Une hypertension artérielle pulmonaire pourrait se trouver aggravée par l'obstruction des artérioles, induite par les particules injectées. Dans ces deux derniers cas, l'examen peut être effectué en réduisant le nombre de particules injectées.

Principales étiologies des faux positifs de la scintigraphie pulmonaire

Les principales causes de troubles de la perfusion pulmonaire sont les suivantes :

- les pathologies médiastinales entraînant une compression artérielle : fibrose (post-radique, etc.), tumeur, syndrome de masse ganglionnaire, anévrisme aortique ;
- les maladies vasculaires pulmonaires : tumeurs, vascularites, malformations vasculaires, fibrose post-radique, hypertension artérielle primitive, lymphangite carcinomateuse ;
- la fistule bronchopulmonaire ;
- la bulle emphysémateuse bien ventilée.

Place de la scintigraphie pulmonaire dans la stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire

Données de la littérature

D'après les critères établis par l'essai nord-américain PIOPED, les résultats de l'exploration scintigraphique sont classés en quatre catégories : normal ou sub-normal, faible probabilité, probabilité intermédiaire (non diagnostique) et forte probabilité d'EP [9]. Ces critères ont été obtenus avec des explorations de ventilation au xénon (^{133}Xe) correspondant à des acquisitions de remplissage et d'équilibre en face postérieure et de vidange avec trois incidences : face postérieure, obliques postérieures droite et gauche. Ces critères ont été largement discutés, critiqués et même révisés [10, 11]. Les critères d'interprétation sont définis par la classification PIOPED modifiée :

- perfusion normale : probabilité d'EP inférieure à 0,9 %, le diagnostic peut être considéré comme exclu ;
- faible probabilité d'EP (<20 %) : anomalies de ventilation et de perfusion concordantes non systématisées, petites hypoperfusions (<25 % d'un segment) quel que soit leur nombre ;
- forte probabilité d'EP (>90 %) : anomalies de perfusion systématisées segmentaires ou sous-segmentaires multiples sans anomalie de ventilation ;
- examen non contributif (probabilité intermédiaire : 20–79 %) : anomalies ventilatoires et perfusionnelles concordantes systématisées, hypoperfusion sans anomalie ventilatoire concordante sur moins de deux segments (un segment = probabilité de 50 %, entre un et deux segments = probabilité de 66 %).

Le pourcentage d'examens non contributifs est actuellement estimé à environ 50 % et diminue avec l'utilisation du gaz krypton. Ce pourcentage est dépendant de l'âge des patients (32 % avant 40 ans et 58 % après 80 ans) et de leurs éventuelles autres pathologies cardiopulmonaires (BPCO, asthme, infection, œdème pulmonaire, néoplasie pulmonaire...).

La très bonne valeur prédictive négative d'une scintigraphie pulmonaire normale a été évaluée dans des essais cliniques prospectifs et l'observation de faibles taux d'événements chez des patients à scintigraphie négative permet de ne pas recourir au traitement anticoagulant [12,13]. Ces résultats ont été confirmés par une étude randomisée confrontant la scintigraphie V/P au TDM sur une série de 1 417 patients et les deux stratégies ont été jugées comparables pour la survenue d'événements thrombo-embolique dans les 3 mois suivant l'exclusion d'EP en l'absence de traitement anticoagulant. En effet, seulement deux patients sur les 561 (0,4 %) explorés par TDM et six patients sur 611 (1 %) explorés par scintigraphie V/P, ayant été considérés indemnes d'EP, ont développé une thrombose veineuse profonde dans les 3 mois de suivi sans traitement anticoagulant [14]. Certains ont retenu une discordance V/P sur un seul segment comme seuil de haute probabilité d'EP. Ce critère est associé à une VPP de l'ordre de 88 % (84–91 %) [15–19]. Les critères de PIOPED, plus exigeants, ne retiennent la haute probabilité d'EP qu'avec deux segments ou plus de discordance en V/P. Cette amélioration de la VPP

du test est retenue par la majorité de la communauté des scintigraphistes. De plus, cette attitude renforce la VPN du test qui permet d'éliminer la survenue d'EP avec perfusion jugée comme normale en V/P [20]. La pratique d'une scintigraphie de perfusion seule avec une radiographie thoracique pour juger de la ventilation ne paraît pas une attitude à recommander surtout dans le contexte d'une scintigraphie de perfusion anormale. Parmi les principales critiques formulées contre la scintigraphie V/P dans la suspicion d'EP, il est à noter la proportion importante des examens probabilité intermédiaire ou non diagnostique nécessitant la réalisation d'autres examens pour confirmer l'hypothèse. Cet examen s'intègre dans une stratégie générale incorporant en particulier la probabilité prétest calculée à l'aide de scores cliniques validés [21–23]. L'utilisation d'acquisitions tomoscintigraphiques permet d'augmenter les performances de la scintigraphie en diminuant le nombre d'examens de probabilité intermédiaire [24–28]. Les nouvelles caméras « hybrides » associant caméra à scintillation et TDM permettent d'obtenir des images fonctionnelles tomoscintigraphiques de perfusion couplées à des images scannographiques pulmonaires qui pourraient envisager de réduire le nombre d'examens scintigraphiques faussement positifs chez les patients ayant une contre-indication à l'angioscanner.

Situations pratiques

Parmi les situations cliniques relevant d'une scintigraphie pulmonaire V/P, on peut citer :

- les contre-indications à l'angioscanner (6 à 24 % des patients) : allergie aux produits de contraste iodés, insuffisance rénale, dysglobulinémies et maladies des chaînes légères... ;
- chez la femme enceinte, sa place est discutable. Lorsqu'elle est nécessaire au diagnostic d'embolie pulmonaire, la scintigraphie pulmonaire n'est pas contre-indiquée [29]. L'allaitement éventuel doit être interrompu pendant une durée à adapter suivant l'activité injectée (de l'ordre d'une journée). Elle présente l'avantage de ne pas nécessiter d'injection de produit de contraste iodé, de ne pas irradier la glande mammaire et si l'on adapte ses paramètres techniques en utilisant notamment le gaz krypton, elle n'est pas plus irradiante que l'angioscanner mais présente l'inconvénient d'une injection de produit dérivé du sang (macro-agrégats d'albumine humaine) ;
- chez le sujet jeune de moins de 40 ans et notamment dans la suspicion d'EP du post-partum, sa forte valeur prédictive négative peut être un argument de choix ;
- une discordance entre la symptomatologie clinique et le résultat de l'angioscanner ;
- l'angioscanner d'interprétation peu ou pas fiable (environ 10 % des angioscanners sont d'interprétation délicate ou non conclusifs pour des raisons techniques ou d'analyse) ;
- dans le cadre du bilan étiologique d'une hypertension artérielle pulmonaire à la recherche d'un cœur pulmonaire chronique post-embolique ;
- dans le cadre du bilan préopératoire d'une néoplasie pulmonaire lorsque les paramètres d'explorations fonctionnelles respiratoires sont limites ;
- dans le cadre du bilan préopératoire de la chirurgie de réduction d'emphysème.

Conclusion

La scintigraphie de perfusion normale est un examen fiable et robuste pour exclure la survenue récente d'une EP. De façon moins consensuelle, l'association d'une scintigraphie V/P non conclusive chez un patient avec une faible probabilité clinique d'EP est un critère acceptable d'exclusion (tableau 11.1). Une scintigraphie V/P de haute probabilité

associée à une probabilité clinique forte ou intermédiaire permet de retenir le diagnostic, mais en cas de faible probabilité clinique d'autres méthodes d'imagerie doivent être envisagées pour compenser la faible VPP d'une scintigraphie V/P anormale. En cas de résultats scintigraphiques non conclusifs et de probabilités cliniques intermédiaires ou fortes, d'autres modalités doivent être préférées [29].

Tableau 11.1 Critères validés de la scintigraphie pulmonaire pour le diagnostic d'embolie pulmonaire (EP) en fonction de la probabilité clinique [29].

	Probabilité clinique d'EP		
	Faible	Intermédiaire	Haute
Exclusion d'EP par scintigraphie V/P			
Scintigraphie V/P normale	+	+	+
Scintigraphie V/P non conclusive	+	–	–
Confirmation d'EP par scintigraphie V/P			
Scintigraphie V/P très en faveur (haute probabilité)	+	+	+
– Critère valide (pas d'autre examen à envisager) : association « + » et vert			
– Critère non valide (examen complémentaire nécessaire) : association « – » et rouge			
– Critère controversé (examen complémentaire à discuter +++++): association « + » et jaune			

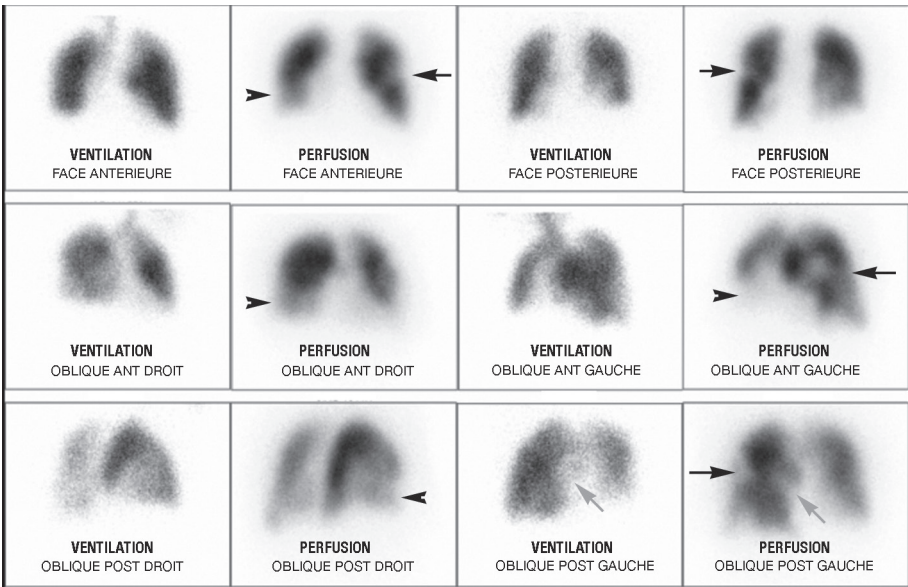


Fig. 11.5 Scintigraphie de perfusion/ventilation (^{81m}Kr) en faveur d'une embolie pulmonaire. Noter le déficit perfusionnel bien ventilé (mismatch) en regard du lobe moyen (tête de flèche noire) et de la lingula (flèche noire). Remarquer aussi le déficit perfusionnel et ventilatoire concordant (match) au niveau du fowler gauche (flèche grise).

Références

[1] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism : increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000; 83(3) : 416–20.

[2] Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department : the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006; 144(3) : 165–71.

[3] van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, et al. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism – a critical review. Clin Radiol 2001; 56(10) : 838–42.

[4] Le Gal G, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism : running after the decreasing prevalence of cases among suspected patients. J Thromb Haemost 2004; 2(8) : 1244–6.

[5] Oger E. Incidence of venous thromboembolism : a community-based study in Western France. EPI-GETBP Study Group. Groupe d'étude de la thrombose de Bretagne occidentale. Thromb Haemost 2000; 83(5) : 657–60.

[6] Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. Eur J Nucl Med 1987; 13(Suppl) : S6–10.

[7] Miller RE, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. Eur J Nucl Med 1992; 19(5) : 355–68.

- [8] Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals (addendum 2 to ICRP publication 53). Ann ICRP 1998; 28 : 69.
- [9] PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). JAMA 1990; 263(20) : 2753-9.
- [10] Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. J Nucl Med 1993; 34(7) : 1119-26.
- [11] Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. Radiology 1994; 193(1) : 103-7.
- [12] Kruip MJ, Leclercq MG, van der Heul C, et al. Diagnostic strategies for excluding pulmonary embolism in clinical outcome studies. A systematic review. Ann Intern Med 2003; 138(12) : 941-51.
- [13] Ten Wolde M, Hagen PJ, Macgillavry MR, et al. Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism Study Group. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. J Thromb Haemost 2004; 2(7) : 1110-7.
- [14] Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism : a randomized controlled trial. JAMA 2007; 298(23) : 2743-53.
- [15] Gray HW, McKillop JH, Bessent RG, et al. Lung scanning for pulmonary embolism : clinical and pulmonary angiographic correlations. Q J Med 1990; 77(283) : 1135-50.
- [16] Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. Chest 1985; 88(6) : 819-28.
- [17] Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, et al. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. Arch Intern Med 1988; 148(4) : 838-44.
- [18] McBride K, La Morte WW, Menzoian JO. Can ventilation-perfusion scans accurately diagnose acute pulmonary embolism? Arch Surg 1986; 121(7) : 754-7.
- [19] Spies WG, Burstein SP, Dillehay GL, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in suspected pulmonary embolism : corrélation with pulmonary angiography and refinement of criteria for interpretation. Radiology 1986; 159(2) : 383-90.
- [20] Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, et al. Acute pulmonary embolism : sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. Radiology 2008; 246(3) : 941-6.
- [21] Miniati M, Pistolesi M, Marini C, et al. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism : results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(5) : 1387-93.
- [22] Miniati M, Monti S, Bauleo C, et al. A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardised pretest probability and perfusion lung scanning : a management study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30(11) : 1450-6.
- [23] Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. BMJ 2005; 331(7511) : 259.
- [24] Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, et al. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism : an outcome study. Nucl Med Commun 1997; 18(10) : 897-906.
- [25] Collart JP, Roelants V, Vanpee D, et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? Nucl Med Commun 2002; 23(11) : 1107-13.
- [26] Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism : a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. J Nucl Med 2004; 45(9) : 1501-8.
- [27] Leblanc M, Leveillé F, Turcotte E. Prospective evaluation of the negative predictive value of V/Q SPECT using ^{99m}Tc-Technegas. Nucl Med Commun 2007; 28(8) : 667-72.

[28] Bajc M, Olsson B, Palmer J, et al. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. J Intern Med 2008; 264(4) : 379-87.

[29] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism : the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2008; 29(18) : 2276-315.

11.3 Échocardiographie

E. Begot, P. Vignon

L'embolie pulmonaire (EP) entraîne une surcharge barométrique du ventricule droit (VD) dont la forme clinique la plus grave constitue le cœur pulmonaire aigu (CPA). L'échocardiographie Doppler est la méthode d'imagerie la plus rapide à mettre en œuvre chez le patient ayant une EP, où qu'il se trouve et quel que soit son état clinique, afin d'évaluer le retentissement cardiaque de l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et éventuellement d'identifier un thrombus en transit ou enclavé dans la circulation centrale. L'échocardiographie transthoracique (ETT) est l'examen de choix lorsqu'une EP est suspectée en raison de son caractère non invasif et non irradiant, sa rapidité de mise en œuvre, sa maniabilité sans cesse accrue en raison de la miniaturisation des appareils, et sa parfaite tolérance quelle que soit la présentation clinique du patient. L'échocardiographie transœsophagienne (ETO) a une indication restreinte aux patients les plus graves en défaillance circulatoire qui ont été placés sous ventilation mécanique [1]. Cette partie décrit la séméiologie échocardiographique du CPA et illustre la place de cet examen dans la démarche diagnostique lorsqu'une EP est suspectée.

Conséquences de la surcharge systolique et diastolique du ventricule droit

Le VD a une géométrie complexe et des parois fines (≤ 5 mm) car il éjecte le sang dans la circulation pulmonaire où règne un niveau de pression trois à quatre fois moins élevé que celui de la circulation systémique [2]. L'augmentation brutale des résistances vasculaires pulmonaires induite par l'EP augmente l'impédance à l'éjection du VD. Si la surcharge barométrique est suffisamment importante (amputation d'au moins 30 % du lit vasculaire pulmonaire), elle entraîne une dilatation aiguë du VD [3]. En dehors d'une pathologie chronique, la somme des volumes télédiastoliques ventriculaires est constante dans le sac péricardique inextensible. La dilatation aiguë du VD entraîne donc instantanément une restriction du ventricule gauche (VG) qui gêne son remplissage, donc réduit son volume d'éjection systolique (fig. 11.6). Suite à l'augmentation de sa post-charge, le VD prolonge sa contraction en fin de systole et pendant le début de la diastole suivante, au moment où le VG entame sa relaxation isovolumique [4]. L'inversion du gradient de pression entre les deux ventricules est responsable d'un aplatissement voire d'une inversion de courbure

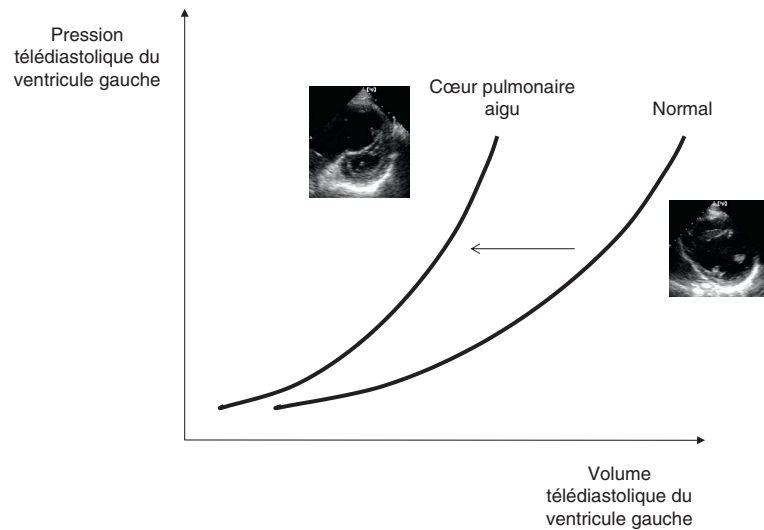


Fig. 11.6 Effet de la surcharge barométrique du ventricule droit sur la courbe de fonction diastolique du ventricule gauche au cours du cœur pulmonaire aigu. La dilatation aiguë du ventricule droit restreint le ventricule gauche dans le sac péricardique inextensible et entraîne une dysfonction diastolique (flèche). Cette gêne au remplissage du ventricule gauche liée à l'interaction ventriculaire (ventricules en parallèle) accentue l'effet néfaste de la diminution du retour veineux pulmonaire vers l'oreillette gauche secondaire à la dysfonction systolique du ventricule droit (ventricules en série). La conséquence directe est une réduction du volume d'éjection systolique du ventricule gauche qui est à l'origine du bas débit systémique observé chez les patients en insuffisance circulatoire secondaire à un cœur pulmonaire aigu.

du septum interventriculaire en télésystole et en protodiastole. Cette anomalie de courbure septale se prolonge jusqu'en télédiastole en raison de la surcharge diastolique associée du VD et de l'égalisation voire l'inversion du gradient de pression trans-septal [5]. En protosystole, la contraction du VG rétablit le gradient de pression normal entre les ventricules et refoule le septum interventriculaire vers le VD, d'où un mouvement antérieur qualifié de « paradoxal » puisque normalement le septum participe à l'éjection du VG en se déplaçant postérieurement vers le centroïde de sa cavité en systole.

Diagnostic du cœur pulmonaire aigu

Le cœur pulmonaire aigu (CPA) est un syndrome induit par l'augmentation brutale de post-charge du VD, qui elle-même résulte d'une obstruction aiguë située entre la valve pulmonaire et les capillaires alvéolaires. Il a été identifié par ETT chez 61 % des patients ayant une EP touchant plus de deux artères lobaires [6], mais aussi par ETO chez 20 à 25 % des patients ventilés pour syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), qui associe à l'œdème pulmonaire lésionnel des lésions endothéliales de la microcirculation pulmonaire [7–9], et dans environ 30 % des cas en présence d'un choc septique [10]. Le CPA associe une surcharge diastolique du VD qui se traduit par une dilatation cavitaire et une surcharge systolique du VD sous la forme d'une cinétique paradoxale du septum interventriculaire [11].

Surcharge diastolique : dilatation du ventricule droit

La dilatation du VD est au mieux identifiée en vue grand axe du cœur (quatre cavités). Dans cette vue, le VD apparaît normalement triangulaire, avec des trabéculations apicales peu visibles et une cavité qui n'excède pas deux tiers de celle du

VG. La dilatation VD observée au cours du CPA est sévère lorsque la taille de sa cavité excède celle du VG. Lorsque le VD se dilate, sa cavité devient plus arrondie et ses trabéculations ainsi que la bandelette modératrice sont anormalement visibles (fig. 11.7). La dilatation de la cavité VD peut être mesurée en télédiastole. Les diamètres télédiastoliques du VD et du VG peuvent être mesurés dans la vue parasternale grand axe et un rapport de ces diamètres supérieur à 0,6 permet d'identifier les patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire aiguë secondaire à une EP [12]. La mesure du diamètre télédiastolique du VD est cependant approximative dans cette vue en raison du manque de définition de l'endocarde au niveau de sa paroi antérieure. Le rapport des diamètres ventriculaires télédiastoliques peut aussi être mesuré dans la vue apicale quatre cavités, juste au-dessus du plan des valves auriculoventriculaires [3]. Dans cette même vue, la surface télédiastolique des cavités VD et VG peut être mesurée et un rapport de ces surfaces supérieur à 0,6 indique une dilatation du VD [11]. La limite de cette mesure est liée à la difficulté d'identifier précisément l'endocarde de la paroi libre du VD chez certains patients en ETT. En ETO, on utilise le rapport des surfaces ventriculaires télédiastoliques (voir fig. 11.7). Le rapport des surfaces ventriculaires télédiastoliques est le plus performant pour objectiver la dilatation VD en présence d'une EP [13]. On considère la dilatation VD comme modérée si ce rapport se situe entre 0,6 et 1 et comme sévère s'il est compris entre 1 et 2 [11].

Surcharge systolique du ventricule droit : cinétique paradoxale du septum interventriculaire

La présence d'une cinétique paradoxale du septum interventriculaire rattache la dilatation du VD à une surcharge barométrique. Elle est appréciée au mieux en vue petit

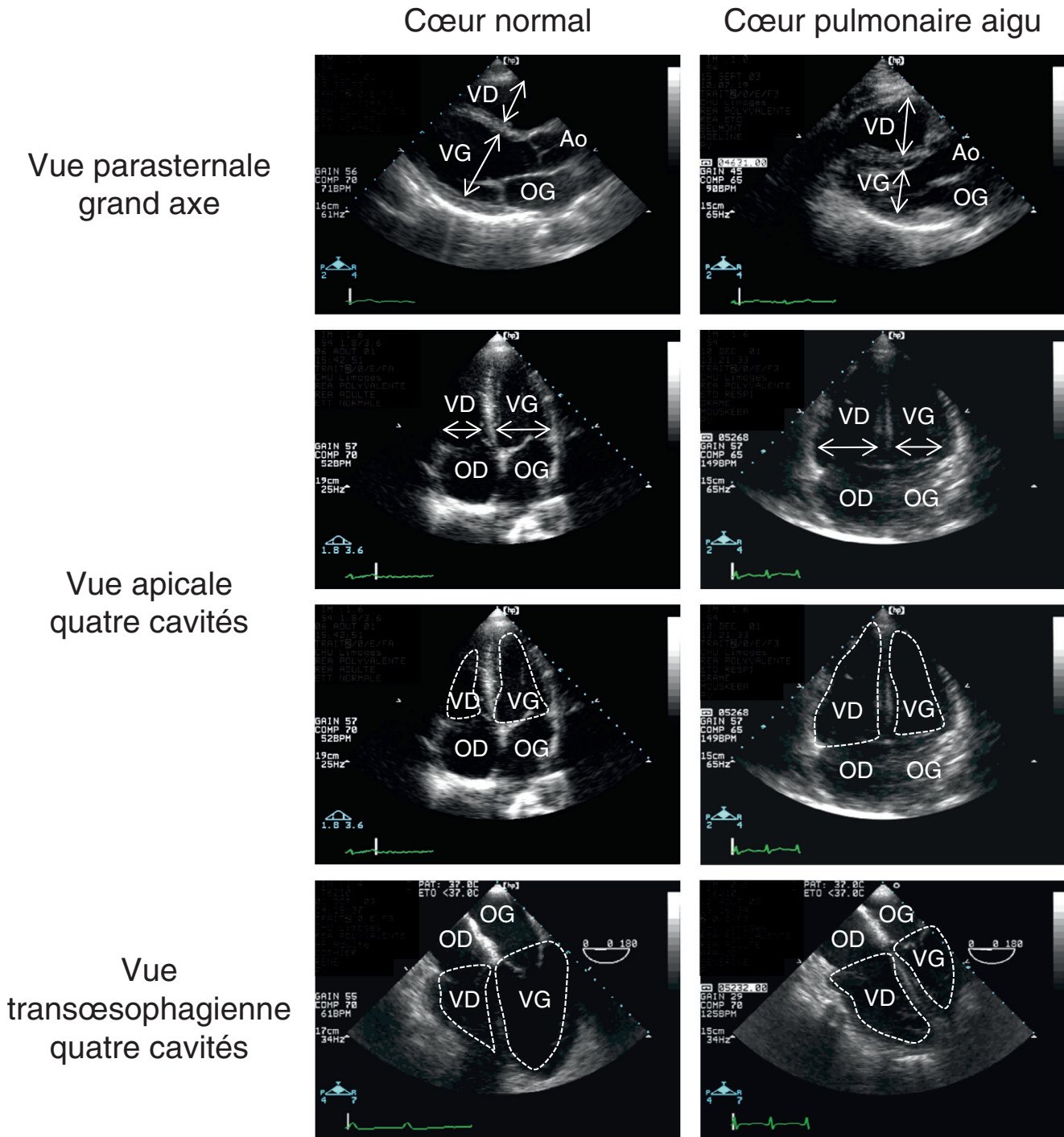


Fig. 11.7 Diagnostic de dilatation du ventricule droit en échocardiographie. Il se fait dans une vue du grand axe du cœur. Le principe est de mesurer la dimension maximale de la cavité du ventricule droit et du ventricule gauche en télédiastole et d'en faire le rapport. La dimension (improprement nommée « diamètre ») antéropostérieure et septolatérale est mesurée en vue parasternale grand axe et en vue apicale quatre cavités, respectivement (doubles flèches). La surface cavitaire des ventricules est mesurée en vue des quatre cavités cardiaques à partir de la fenêtre apicale ou transœsophagienne basse (lignes en pointillé). Un rapport des dimensions télédiastoliques du ventricule droit et du ventricule gauche supérieur à 0,6 est en faveur d'une dilatation du ventricule droit. La dilatation est sévère si le rapport excède 1, ce qui est fréquent en présence d'un cœur pulmonaire aigu (voir texte).

Ao : aorte ascendante; OD : oreillette droite; OG : oreillette gauche; VD : ventricule droit; VG : ventricule gauche.

axe des ventricules (parasternale, sous-costale ou trans-gastrique passant par les piliers mitraux) et en mode TM. Cette anomalie de cinétique septale peut être marquée avec une inversion de courbure télé-systolique qui se prolonge

en diastole, ou être plus discrète avec une simple rectitude du septum interventriculaire qui est fugace en télé-systole et protodiastole. Un œil exercé peut l'identifier dans la vue des quatre cavités cardiaques. L'index d'excentricité permet

de quantifier la déformation du VG dans son petit axe (fig. 11.8) : normalement proche de l'unité, il est augmenté uniquement en télédiastole en présence d'une surcharge de volume du VD, alors qu'il est aussi augmenté en téléstole en présence d'une surcharge barométrique associée du VD comme au cours du CPA [14].

Hypertension artérielle pulmonaire

En l'absence de sténose de la valve pulmonaire, la pression artérielle pulmonaire systolique (PAPs) est égale à la pression systolique du VD qui peut être estimée à l'aide de l'équation de Bernoulli simplifiée appliquée au jet d'insuffisance tricuspide (IT) [15] : $PAPs = (4 \times V_{max} IT^2) + POD$, où V_{max} est la vitesse maximale de l'IT recueillie en Doppler continu dans la vue apicale quatre cavités ou transœsophagienne basse à 30–60°, centrée sur les cavités droites (fig. 11.9), et POD représente la pression de l'oreillette droite. La POD peut être estimée à partir de la taille et des variations respiratoires de la veine cave inférieure chez un patient en ventilation spontanée [16]. Néanmoins, l'imprécision de cette évaluation entache celle de la PAPs lorsqu'on la compare à une mesure de référence obtenue par cathétérisme droit [17]. C'est pourquoi il est préférable de mesurer directement la POD – que l'on peut assimiler à la pression veineuse cen-

trale (PVC) – si le patient a un cathéter inséré dans le système cave supérieur, notamment en réanimation. Pour une précision accrue de la mesure de la vitesse maximale de l'IT, son spectre Doppler continu peut être renforcé par la réalisation d'une épreuve de contraste quelle qu'en soit la modalité [18, 19]. En cas d'IT massive, l'équation de Bernoulli n'est plus valide car le jet régurgitant devient presque laminaire [3]. Malgré ces limites, l'évaluation de la PAPs par échocardiographie Doppler permet d'identifier de manière fiable la présence d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans une population de patients adressés au laboratoire d'échocardiographie [20]. La quantification de la PAPs permet le suivi des patients ayant une HTAP chronique et de distinguer une HTAP aiguë d'une HTAP chronique dans des situations cliniques équivoques (voir plus loin). En revanche, elle semble peu pertinente chez les patients en état de choc qui sont en bas débit cardiaque et qui ont de ce fait des niveaux de PAPs peu élevés [21]. La pression artérielle pulmonaire moyenne et diastolique peut de la même façon être évaluée à partir de la vitesse Doppler maximale proto- et télédiastolique de l'insuffisance pulmonaire [22–24].

En cas d'HTAP sévère, le profil de vitesse Doppler enregistré dans le tronc de l'artère pulmonaire se rapproche de celui d'une artère systémique avec un temps d'accélération diminué et un pic de vitesse de survenue plus précoce en

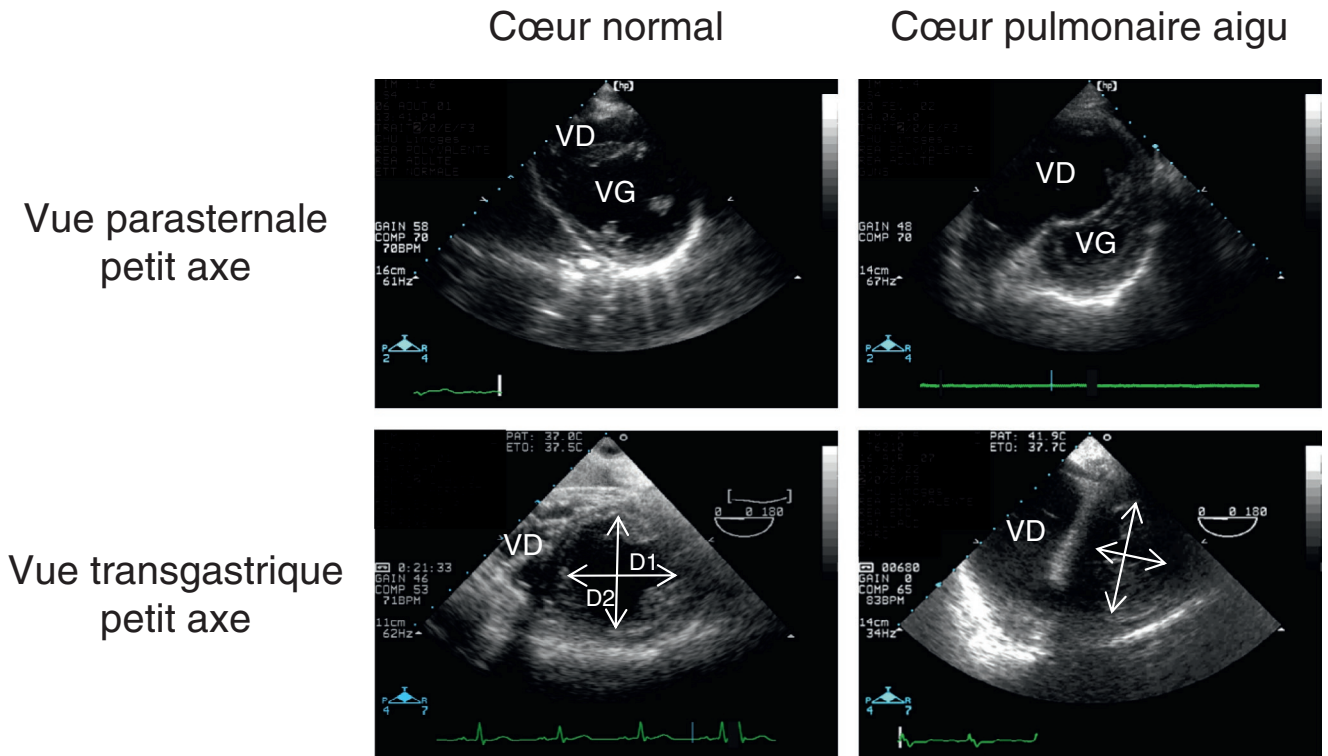
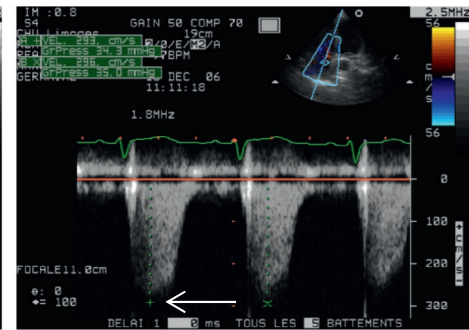
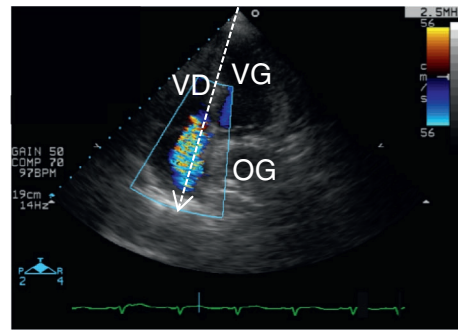


Fig. 11.8 Diagnostic de cinétique paradoxale du septum interventriculaire en échocardiographie. Il se fait dans une vue du petit axe du cœur. Que ce soit en échocardiographie transthoracique (en haut) ou transœsophagienne (en bas), le septum interventriculaire apparaît rectiligne ou avec une courbure inversée en téléstole en cas de cœur pulmonaire aigu. La déformation téléstolique du ventricule gauche liée à l'inversion du gradient de pression entre les ventricules peut être quantifiée en mesurant l'index d'excentricité qui est le rapport entre le diamètre perpendiculaire au septum interventriculaire (double flèche D1) et le diamètre qui lui est orthogonal (double flèche D2). Normalement proche de l'unité car la cavité ventriculaire gauche est circulaire en petit axe (à gauche), l'index d'excentricité téléstolique devient supérieur à 1 en cas de surcharge barométrique du ventricule droit, comme au cours du cœur pulmonaire aigu (à droite). VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

Vue apicale quatre cavités



Vue transœsophagienne basse centrée sur la tricuspide

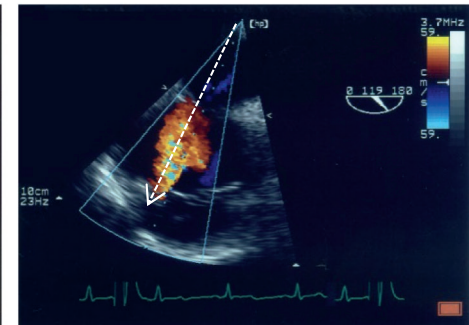
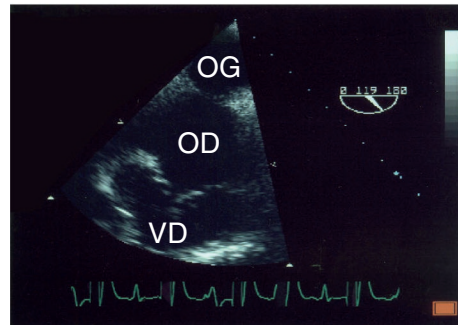


Fig. 11.9 Apport du Doppler pour le diagnostic d'hypertension artérielle pulmonaire. La mesure de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspidienne en Doppler continu, qui permet d'estimer la pression artérielle pulmonaire systolique, est guidée par la cartographie Doppler couleur afin d'être au mieux alignée avec le jet régurgitant et d'éviter une sous-estimation (flèches en pointillé). En échocardiographie transœsophagienne multiplans, une rotation du capteur est nécessaire pour obtenir un alignement optimal (en bas). Le spectre Doppler ainsi obtenu permet une mesure aisée de la vitesse maximale de l'insuffisance tricuspidienne (en haut à droite, flèche).
OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche.

systole. Une réduction transitoire des vitesses peut également être observée en milieu de systole, avec l'apparition d'une incisure mésosystolique caractéristique (fig. 11.10).

Signes associés au cœur pulmonaire aigu

La restriction du VG dans le sac péricardique rigide par le VD dilaté gêne son remplissage. En raison de l'anomalie de relaxation et de la tachycardie, le rapport E/A mitral est habituellement inversé [11]. La congestion veineuse en amont du VD se traduit par une dilatation de l'oreillette droite et des veines caves qui perdent leurs variations respiratoires physiologiques, la veine cave supérieure étant seulement examinée en ETO. L'augmentation de la POD peut entraîner une perte des variations respiratoires normales de la courbure du septum interauriculaire au cours du cycle cardiaque et respiratoire [25], voire un bombement permanent du septum vers l'oreillette gauche lié à l'inversion du gradient de pression interauriculaire tout au long du cycle cardiaque et respiratoire. Cette inversion de gradient de pression artérielle peut favoriser la réouverture du foramen ovale et aboutir à l'apparition d'un shunt interauriculaire droit-gauche qui participe alors à l'hypoxémie (fig. 11.11).

Signes associés à l'embolie pulmonaire

Lorsque le CPA est secondaire à une EP massive, certains signes échocardiographiques peuvent également être observés. Une encoche mésosystolique est souvent présente sur

le profil Doppler enregistré dans le tronc de l'artère pulmonaire (voir fig. 11.10). L'identification d'un embole en transit dans les cavités cardiaques droites en ETT ou enclavé dans une artère pulmonaire proximale en ETO est pathognomonique de l'EP (voir fig. 11.11). Néanmoins, l'ETO ne permet pas d'identifier les embolies plus distales, au-delà des artères lobaires, et est parfois prise en défaut lorsque l'artère pulmonaire gauche proximale n'est pas visualisable en raison de l'interposition de la bronche souche gauche [26]. Les faux diagnostics positifs sont le plus souvent des artefacts [26]. C'est pourquoi l'identification en ETO d'un embole enclavé dans une artère pulmonaire proximale doit être confirmée dans deux vues distinctes, le plus souvent correspondant au grand axe et au petit axe du vaisseau. La cartographie Doppler couleur fournit un argument supplémentaire lorsque le courant systolique moule l'image endoluminaire suspecte, et ne s'y superpose pas comme en cas d'artefact [27]. Plus rarement, l'embole peut s'enclaver dans le foramen ovale et être alors responsable d'une embolie paradoxale (voir fig. 11.11).

En cas d'EP, la contraction du segment apical de la paroi latérale du VD semble conservée par opposition à l'hypokinésie du reste de la paroi, mais pas en présence d'une HTAP primitive [28]. Ce signe ainsi que le signe « 60/60 » (temps d'accélération du profil Doppler artériel pulmonaire ≤ 60 ms et gradient de pression évalué à partir de la vitesse maximale de l'IT ≤ 60 mmHg) sont spécifiques de l'EP mais peu sensibles. Combinés, leur sensibilité est de 36 % et leur spécificité reste excellente à 94 % [29].

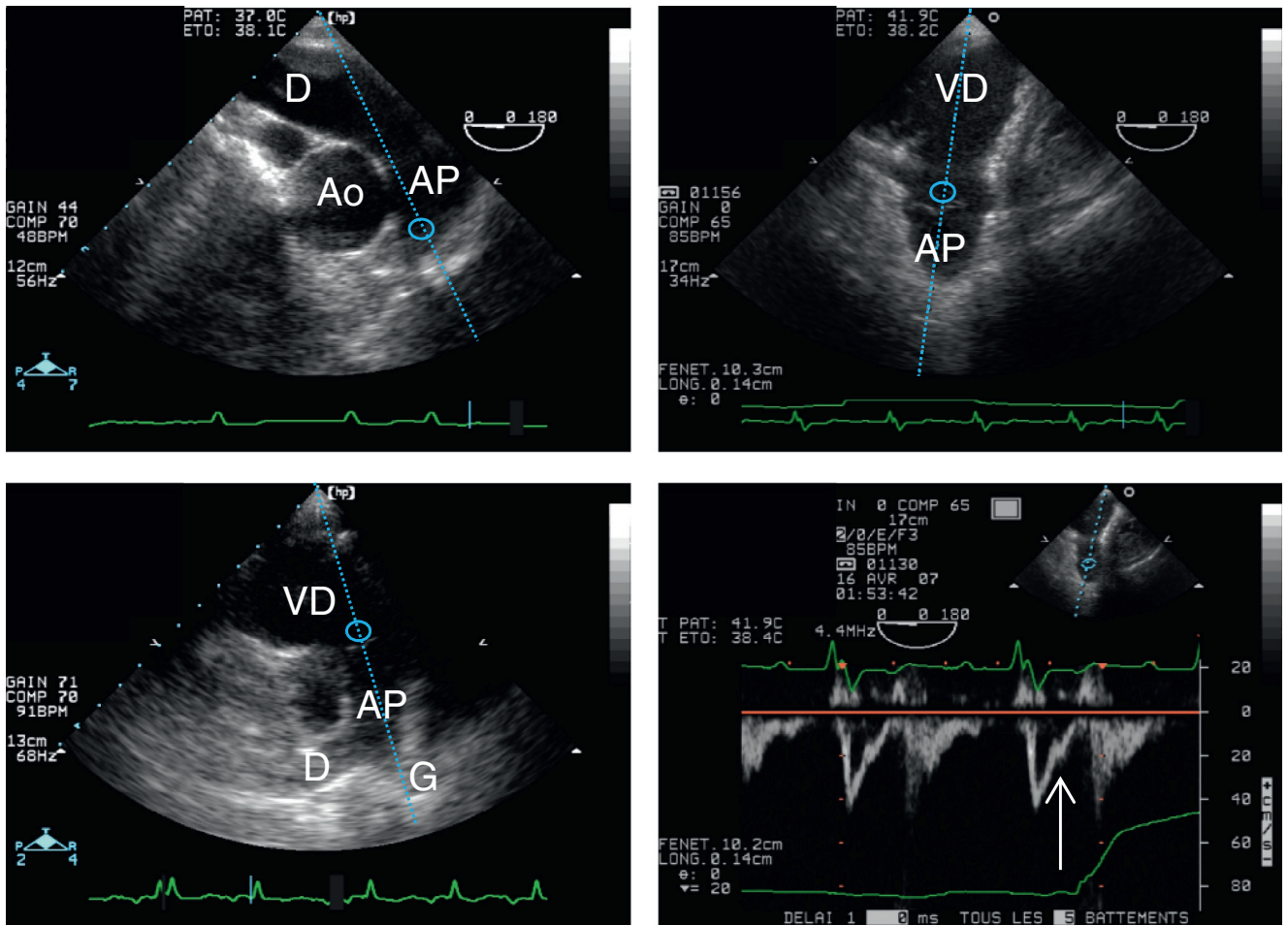


Fig. 11.10 Enregistrement du profil Doppler de l'éjection ventriculaire droite. Il peut être obtenu dans la vue transoesophagienne des vaisseaux de la base (en haut à gauche) ou transgastrique profonde (en haut à droite), ou bien dans la vue parasternale petit axe des vaisseaux de la base par voie transthoracique (en bas à gauche), en plaçant la fenêtre Doppler pulsé immédiatement sous la valve pulmonaire ou dans le tronc proximal de l'artère pulmonaire (ronds bleus). Dans tous les cas, une diminution du temps d'accélération avec un pic de vitesse précoce en protosystole et la présence d'une incisure mésosystolique (en bas à droite, flèche) sont en faveur d'une hypertension artérielle pulmonaire sévère.

Ao : aorte ascendante ; AP : artère pulmonaire ; D : artère pulmonaire droite ; G : artère pulmonaire gauche ; VD : ventricule droit.

Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel du CPA est le cœur pulmonaire chronique. La dilatation du VD et l'asynergie de contraction septale sont rapportées à une pathologie chronique sur plusieurs arguments. Le niveau d'HTAP est généralement plus élevé qu'au cours du CPA. Une PAPs supérieure à 60 mmHg est en faveur d'une pathologie chronique puisque le VD ne peut pas générer un tel niveau de pression en raison de la finesse de sa paroi libre [30]. La présence d'une hypertrophie pariétale reflète la surcharge barométrique chronique du VD. L'épaisseur de la paroi libre du VD se mesure en vue parasternale grand axe ou en vue sous-costale avec une coupe TM strictement perpendiculaire [31]. L'hypertrophie de la paroi libre du VD se définit par une épaisseur télédiastolique supérieure à 5 mm [31], celle-ci pouvant atteindre 10 mm [11]. Dans tous les cas, le contexte clinique est essentiel pour porter le diagnostic de cœur pulmonaire chronique.

L'infarctus du myocarde étendu au VD est responsable d'une dilatation aiguë des cavités cardiaques droites en rapport avec une dysfonction contractile du VD. Il existe une asynergie de contraction du septum interventriculaire et la PAPs est habituellement peu élevée. Surtout, on note une anomalie de contraction régionale de la paroi postérieure et parfois de la paroi libre du VD, en règle associée à une anomalie de la cinétique segmentaire de la paroi inféroseptale et postérieure du VG [32]. Surtout, le contexte clinique est là encore très évocateur.

Diagnostic de gravité

En l'absence d'antécédent cardiorespiratoire, il existe une relation entre le degré d'amputation vasculaire pulmonaire d'une part et l'importance de la dilatation du VD, la sévérité de la dysfonction VD et le niveau de PAPs d'autre part [12, 33–36]. L'évaluation de la fonction systolique du VD repose

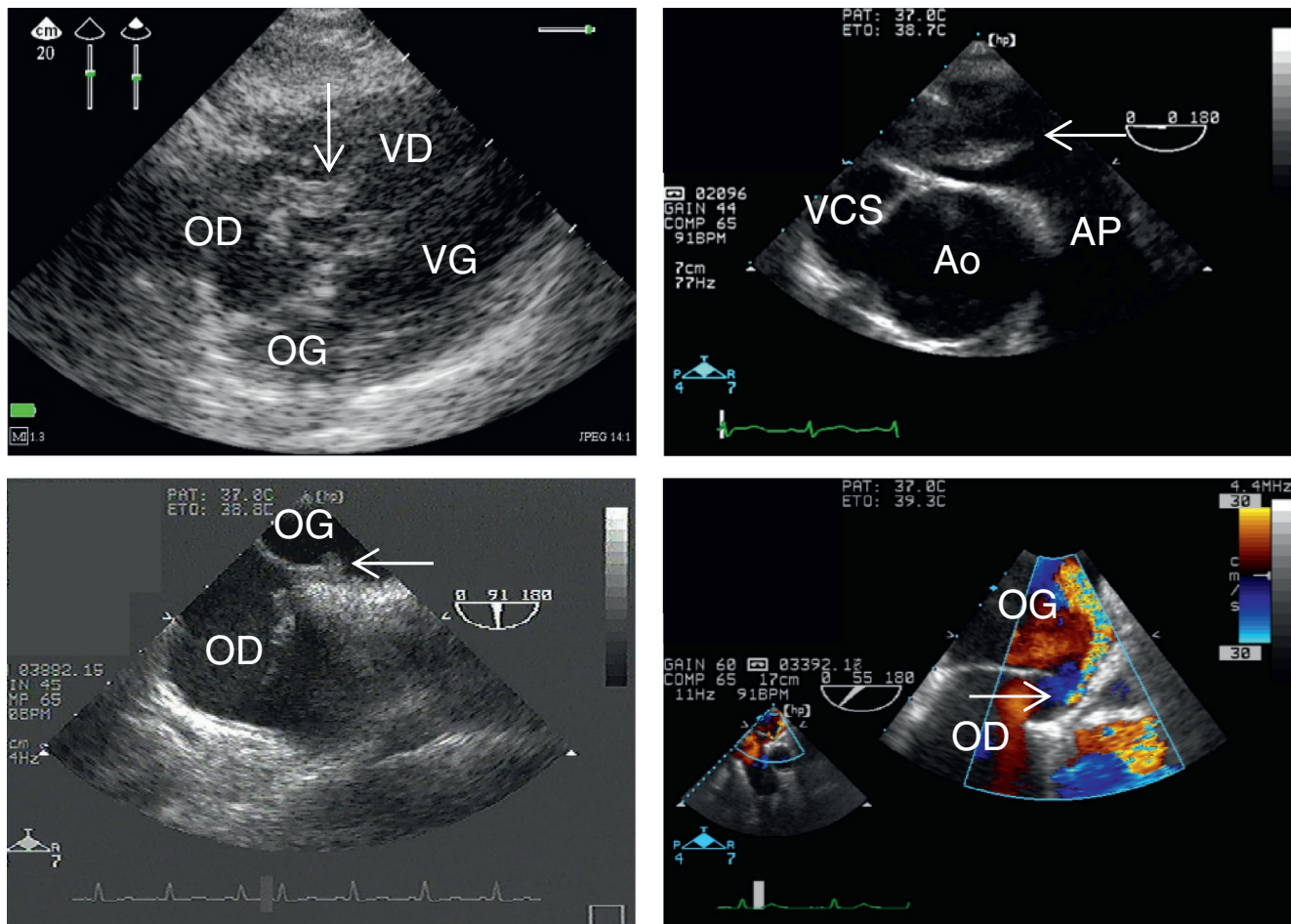


Fig. 11.11 Identification par échocardiographie d'un embole dans la circulation centrale et d'un foramen ovale perméable.

Un embole serpentin (moule de la veine d'un membre inférieur) en transit dans les cavités cardiaques droites peut être identifié par échocardiographie transthoracique (en haut à gauche, vue sous-costale, flèche), ou par échocardiographie transœsophagienne chez un patient ventilé soit enclavé dans une artère pulmonaire proximale (en haut à droite, flèche), soit enclavé dans le foramen ovale (en bas à gauche, flèche). L'inversion du gradient de pression entre les oreillettes peut permettre la réouverture du foramen ovale et induire un shunt interauriculaire droit-gauche qui est identifié en Doppler couleur (en bas à droite, flèche) ou à l'épreuve de contraste.

Ao : aorte ascendante; AP : artère pulmonaire; OD : oreillette droite; OG : oreillette gauche; VCS : veine cave supérieure; VD : ventricule droit; VG : ventricule gauche.

en pratique sur plusieurs paramètres qui sont tous mesurés en vue quatre cavités : la fraction de réduction de surface du VD (FRSVD) qui repose sur le concept de la fraction d'éjection, l'excursion systolique du plan de l'anneau tricuspide (TAPSE) et la vitesse maximale de l'onde S tricuspide en Doppler tissulaire (Vmax S) qui reflètent le raccourcissement systolique des fibres longitudinales de la paroi libre du VD [37]. Une FRSVD inférieure à 35 % indique une dysfonction VD [37]. La valeur de FRSVD est inversement corrélée avec le degré d'amputation vasculaire de l'EP [33]. Une valeur de TAPSE inférieure à 16 mm et de Vmax S inférieure à 12 cm/s est associée à une diminution de la fraction d'éjection VD [37]. Ces deux paramètres sont simples à mesurer et reproductibles. Leur signification pronostique dans l'EP reste à définir car les critères de dysfonction VD utilisés ne sont pas uniformes entre les études [36].

La réouverture du foramen ovale associée à la présence d'un shunt interauriculaire droit-gauche est un indicateur de mauvais pronostic [38]. La visualisation d'embolus en

transit dans les cavités cardiaques droites est généralement associée à une EP massive et à un pronostic sombre [39,40].

Place de l'échocardiographie dans la démarche diagnostique et la stratification du risque

Patients avec défaillance circulatoire

Chez un patient instable ne pouvant pas être transporté pour réaliser un angioscanner hélicoïdal, l'échocardiographie est recommandée en première intention [41]. Pour des raisons évidentes de tolérance, l'ETT est réalisée en première intention au lit du patient et l'ETO est réservée aux seuls patients ventilés, par exemple au décours d'une inefficacité circulatoire. Un VD défaillant est dilaté et la présence d'un septum paradoxal relie cette défaillance droite à une surcharge systolique, donc à un CPA. L'EP massive est la cause la plus fréquente de CPA. Par conséquent, la présence d'un

VD ayant une taille et une fonction systolique normales élimine l'hypothèse d'une EP massive à l'origine de la défaillance circulatoire. Dans ces cas, l'échocardiographie fournit généralement des informations permettant d'identifier le mécanisme voire la cause de la défaillance circulatoire [1]. À l'inverse, la présence d'un CPA chez un patient choqué rend le diagnostic d'EP massive très probable et peut justifier d'un traitement agressif si l'instabilité du patient ne permet pas d'obtenir une confirmation diagnostique formelle [41]. L'identification d'embolies en transit dans les cavités cardiaques droites ou enclavées dans l'artère pulmonaire proximale, donc accessibles chirurgicalement, doit dans ce contexte conduire à une embolectomie première ou après échec d'une fibrinolyse systémique [40,42].

Patients sans défaillance circulatoire

La surcharge du VD et *a fortiori* le CPA ne s'observent que lorsque l'amputation artérielle pulmonaire excède 30 % [3]. Une ETT normale n'élimine donc pas une EP minime à modérée qui peut secondairement récidiver sous une forme plus grave. C'est pourquoi l'échocardiographie n'est pas recommandée dans la stratégie diagnostique du patient stable normotendu chez qui une EP est suspectée [41]. En raison de son manque de sensibilité, certains utilisent l'ETT uniquement en cas de forte suspicion d'EP car l'examen est spécifique dans ce contexte. Le couplage à une échographie Doppler veineuse des membres inférieurs pourrait améliorer la capacité diagnostique de l'ETT puisque les deux examens sont normaux chez moins de 10 % des patients ayant une EP prouvée [43]. De plus, une évaluation des patients suspects d'EP combinant une échographie pulmonaire, cardiaque et veineuse des membres inférieurs s'avère plus sensible que chacun des trois examens analysés isolément et pourrait permettre de réduire ainsi le recours à la tomodensitométrie [44]. Le rôle de l'ETT chez les patients stables est la stratification pronostique en risque intermédiaire ou faible, selon que les signes de surcharge VD sont présents ou non [41]. L'ETT permet ainsi d'affiner la stratégie thérapeutique selon le risque évolutif de l'EP, une fois celle-ci diagnostiquée [45].

Conclusion

L'échocardiographie est un examen paraclinique incontournable dans la prise en charge des patients suspects d'EP. Les signes échocardiographiques d'EP sont principalement liés au retentissement cardiaque de l'obstruction vasculaire pulmonaire et sont peu sensibles mais spécifiques dans un contexte clinique évocateur. Le CPA est la présentation la plus grave en rapport avec une EP habituellement massive. Chez le patient instable en insuffisance circulatoire, l'échocardiographie peut être utilisée en première ligne car elle est non invasive et ambulatoire. Elle permet alors d'établir rapidement le diagnostic de CPA et de rattacher la situation hémodynamique à un choc obstructif. Plus rarement, l'EP proximale peut être affirmée sans autre examen lorsqu'un embolus est visualisé dans la circulation centrale. Chez le patient stable sans insuffisance circulatoire suspect d'EP, l'échocardiographie n'est pas recommandée dans la démarche diagnostique en raison de son manque de sensibilité. En revanche, cet

examen permet de stratifier le risque évolutif en mettant ou non en évidence des signes de surcharge droite lorsqu'une EP est identifiée par une autre technique d'imagerie. Elle peut être aisément couplée à une échographie Doppler veineuse des membres inférieurs à la recherche d'une thrombose résiduelle pour améliorer la performance diagnostique.

Références

- [1] Vignon P, Mayo P. Echocardiography in the critically-ill : an overview. In : De Backer D, Cholley BP, Slama M, Vieillard-Baron A, Vignon P editors. Hemodynamic monitoring using echocardiography in the critically ill. Berlin Heidelberg : Springer-Verlag ; 2011.
- [2] Guyton AC, Hall JE. La circulation pulmonaire, l'œdème pulmonaire et le liquide pleural. In : Guyton AC, Hall JE, editors. Précis de physiologie médicale. Padoue : Piccin ; 2003.
- [3] Lamblin N. Hypertension pulmonaire et embolie pulmonaire aiguë. In : Cohen A, Guéret P, editors. Manuel d'échocardiographie clinique. Paris : Lavoisier ; 2012.
- [4] Elzinga G, Piene H, de Jong JP. Left and right ventricular pump function and consequences of having two pumps in one heart. A study on the isolated cat heart. *Circ Res* 1980 ; 46 : 564-74.
- [5] Jardin F. Aplatissement septal et dyskinésie septale. *Réanimation* 2005 ; 14 : 155-61.
- [6] Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, et al. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism : incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med* 2001 ; 27 : 1481-6.
- [7] Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Augarde R, et al. Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation : incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med* 2001 ; 29 : 1551-5.
- [8] Boissier F, Katsahian S, Razazi K, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 1725-33.
- [9] Lhéritier G, Legras A, Caille A, et al. Prevalence and prognostic value of acute cor pulmonale and patent foramen ovale in ventilated patients with early acute respiratory distress syndrome : a multicentre study. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 1734-42.
- [10] Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, et al. Early preload adaptation in septic shock ? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001 ; 94 : 400-6.
- [11] Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997 ; 111 : 209-17.
- [12] Kasper W, Meinertz T, Kersting F, et al. Echocardiography in assessing acute pulmonary hypertension due to pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1980 ; 45 : 567-72.
- [13] Mansencal N, Joseph T, Vieillard-Baron A, et al. Comparison of different echocardiographic indexes secondary to right ventricular obstruction in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2003 ; 92 : 116-9.
- [14] Ryan T, Petrovic O, Dillon JC, et al. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1985 ; 5 : 918-27.
- [15] Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984 ; 70 : 657-62.
- [16] Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiogr* 2007 ; 20 : 857-61.
- [17] Fischer MR, Forfia PR, Chamara E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 179 : 615-21.
- [18] Beppu S, Tanabe K, Shimizu T, et al. Contrast enhancement of Doppler signals by sonicated albumin for estimating right ventricular systolic pressure. *Am J Cardiol* 1991 ; 67 : 1148-50.

- [19] Jeon DS, Luo H, Iwami T, et al. The usefulness of a 10 % air-10 % blood-80 % saline mixture for contrast echocardiography : Doppler measurement of pulmonary artery systolic pressure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 : 124-9.
- [20] Lafitte S, Pillois X, Reant P, et al. Estimation of pulmonary pressures and diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography : a retrospective comparison of routine echocardiography and invasive hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26 : 457-63.
- [21] Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, et al. Echo-doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 : 1310-9.
- [22] Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation* 1986; 74 : 484-92.
- [23] Raffoul H, Guéret P, Diebold B, et al. Intérêt de l'enregistrement du flux d'insuffisance pulmonaire en Doppler continu pour l'estimation de la pression artérielle pulmonaire systolique. *Arch Mal Coeur* 1990; 83 : 1703-9.
- [24] Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, et al. Echocardiographic determination of mean pulmonary artery pressure. *Am J Cardiol* 2003; 92 : 1373-6.
- [25] Kusumoto FM, Muhiudeen IA, Kuecherer HF, et al. Response of the international septum to transatrial pressure gradients and its potential for predicting pulmonary capillary wedge pressure : an intra-operative study using transesophageal echocardiography in patients during mechanical ventilation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21 : 721-8.
- [26] Vieillard-Baron A, Qanadili SD, Antakly Y, et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale : a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998; 24 : 429-33.
- [27] Vignon P, Spencer KT, Rambaud G, et al. Differential transesophageal echocardiographic diagnosis between linear artifacts and intraluminal flap of aortic dissection or disruption. *Chest* 2001; 119 : 1778-90.
- [28] McConnell MV, Solomon SC, Rayan ME, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78 : 469-73.
- [29] Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002; 90 : 507-11.
- [30] Weber KT, Janicki JS, Shroff SG, et al. The right ventricle : physiologic and pathophysiologic considerations. *Crit Care Med* 1983; 11 : 323-8.
- [31] Prakash R, Matsukubo H. Usefulness of echocardiographic right ventricular measurements in estimating right ventricular hypertrophy and right ventricular systolic pressure. *Am J Cardiol* 1983; 51 : 1036-40.
- [32] Guéret P, Lim P, Cohen A. L'infarctus du myocarde et ses complications. In : Cohen A, Guéret P, editors. *Manuel d'échocardiographie clinique*. Paris : Lavoisier; 2012.
- [33] Jardin F, Lacombe P, Dubourg O, et al. Echocardiographie bidimensionnelle quantitative au cours de l'embolie pulmonaire aiguë. *Presse Med* 1991; 20 : 2085-9.
- [34] Ribeiro A, Juhlin-Dannfelt A, Brodin LA, et al. Pulmonary embolism : relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *Am Heart J* 1998; 135 : 868-74.
- [35] Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, et al. Echocardiography Doppler in pulmonary embolism : right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997; 134 : 479-87.
- [36] Wolde MT, Söhne M, Quak E, et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004; 164 : 1685-9.
- [37] Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults : a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23 : 685-713.
- [38] Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998; 97 : 1946-51.
- [39] Chartier L, Bera J, Delomez M, et al. Free-floating thrombi in the right heart : diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; 99 : 2779-83.
- [40] Hunter JJ, Johnson KR, Karagianes TG, et al. Detection of massive pulmonary embolus-in-transit by transesophageal echocardiography. *Chest* 1991; 100 : 1210-4.
- [41] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008; 29 : 2276-315.
- [42] Aklog L, Williams CS, Byrne JG, et al. Acute pulmonary embolectomy : a contemporary approach. *Circulation* 2002; 105 : 1416-9.
- [43] Mansencal N, Joseph T, Vieillard-Baron A, et al. Incidence du cœur pulmonaire aigu et de la thrombose veineuse profonde dans l'embolie pulmonaire aiguë. *Presse Med* 2002; 31 : 541-6.
- [44] Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G, et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2014; 145 : 950-7.
- [45] Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370 : 1402-11.

Stratégie diagnostique de l'embolie pulmonaire

G. Le Gal, P.-M. Roy

PLAN DU CHAPITRE

Qu'est-ce qu'une suspicion d'embolie pulmonaire?	129	Examens ciblés	132
Comment sont validées les stratégies diagnostiques pour l'embolie pulmonaire? ...	130	Faut-il préférer l'angioscanner ou la scintigraphie?	134
Comment guider la stratégie diagnostique?	130	Quelle stratégie adopter?	134
		Conclusion.	136

La suspicion d'embolie pulmonaire (EP) est une situation clinique fréquente et qui reste compliquée. En effet, les signes cliniques de l'EP sont banals et peu spécifiques si bien que cette hypothèse fait partie du diagnostic différentiel de nombreuses affections et symptômes, chez les patients se présentant aux urgences tout comme chez les patients hospitalisés [1]. Un diagnostic de certitude est cependant toujours nécessaire, soit de confirmation, soit d'exclusion. En effet, les risques évolutifs d'une EP non traitée d'une part (mortalité de l'ordre de 25 % par an [2]), les risques et contraintes du traitement anticoagulant d'autre part (mortalité par hémorragie de l'ordre de 0,5 % par an [3, 4]) font que ne pas établir le diagnostic chez un patient atteint, ou poser ce diagnostic par excès chez un patient indemne sont deux écueils à absolument éviter. Ceci conduit à évoquer très souvent l'hypothèse d'une EP et à investiguer quatre à cinq patients pour une confirmation diagnostique.

Il y a encore quelques années, le seul examen disponible était l'angiographie pulmonaire avec un risque non négligeable de complications liées au geste. Une série de 1350 patients rapportait un taux de 0,3 % de décès directement dus à l'examen, 0,8 % d'arythmies dont la moitié d'arrêts cardiaques récupérés, et 1 % de perforations cardiaques [5]. D'importants progrès ont été accomplis et ont abouti à la validation de plusieurs algorithmes diagnostiques sans recours à l'angiographie pulmonaire. Ils reposent sur l'association d'examens non ou peu invasifs toujours précédés de l'estima-

tion par le clinicien de la probabilité clinique d'EP qui constitue la clé de voûte de la démarche diagnostique ultérieure.

Qu'est-ce qu'une suspicion d'embolie pulmonaire ?

Une première difficulté réside dans l'identification des patients suspects d'EP. Comme nous l'avons vu, les signes cliniques ne sont pas spécifiques (voir chapitre 10). Une définition opérationnelle est celle utilisée dans les études diagnostiques : l'EP doit être évoquée chez tout patient avec une dyspnée ou une douleur thoracique aiguë ou d'aggravation récente, sans autre explication évidente. Bien sûr, d'autres signes cliniques ou circonstances doivent faire suspecter une EP : syncope, hémoptysie, désaturation, fébricule persistant. L'EP doit également être évoquée devant tout symptôme thoracique dans les semaines suivant une intervention chirurgicale ou un traumatisme, chez les femmes sous traitement oestrogénique, les patients avec cancer, antécédent de maladie thrombo-embolique veineuse, etc.

Il faut admettre que cette définition reste subjective. Aux États-Unis, peut-être du fait des contraintes médico-légales, la proportion de patients ayant réellement une embolie parmi les patients suspects a chuté de 30 % dans les années 1990 (*prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis* ou PIOPED) à près de 5 % dans les études les

plus récentes, augmentant de façon majeure le nombre de patients à explorer pour suspicion d'EP. Une démarche intéressante a consisté à tenter d'établir un score clinique applicable à l'ensemble des patients dyspnéiques et/ou avec une douleur thoracique se présentant aux urgences, qui serait suffisamment sensible pour exclure la suspicion d'EP sans aucun examen complémentaire : la règle PERC (*pulmonary embolism rule-out criteria*). Selon cette règle, il est possible d'exclure l'hypothèse d'une EP avec un risque d'erreur inférieur à 2 % chez les patients n'ayant aucun des symptômes suivant : âge ≥ 50 ans, fréquence cardiaque ≥ 100 bpm, $\text{SaO}_2 \leq 94$ %, œdème d'un membre inférieur, hémoptysie, chirurgie récente, antécédent personnel de maladie thrombo-embolique veineuse, traitement hormonal en cours [6]. Cette règle a été validée dans deux grandes cohortes de patients aux États-Unis ayant une faible suspicion d'EP [7, 8]. En France ou globalement en Europe où les patients consultant aux urgences sont sensiblement différents [9], elle serait fiable uniquement lors d'une faible ou très faible suspicion d'EP de façon implicite, c'est-à-dire lorsque le clinicien se pose la question de savoir s'il doit ou non déclencher une démarche diagnostique [10]. Cependant, elle ne s'applique qu'à une petite proportion de patients et cette attitude n'a pas été évaluée prospectivement. Ceci confirme la difficulté d'éliminer formellement le diagnostic d'EP sur des données exclusivement cliniques.

Comment sont validées les stratégies diagnostiques pour l'embolie pulmonaire ?

L'évaluation d'un test ou d'une stratégie diagnostiques nécessite plusieurs étapes. La première est d'analyser ces conditions d'utilisation : contre-indications, complications, critères décisionnels permettant de considérer l'examen comme positif ou négatif, reproductibilité... La seconde est d'analyser ces performances diagnostiques par comparaison à un examen ou un ensemble d'examens de référence. Ceci permet d'établir un tableau de contingence et de calculer la sensibilité et la spécificité du test, les valeurs prédictives négatives et positives dans la population étudiée et les rapports de vraisemblance des différents résultats du test analysé. Nous reviendrons ultérieurement sur l'intérêt des rapports de vraisemblance. L'angiographie pulmonaire est considérée comme l'examen de référence pour l'EP. Cependant, en raison de son caractère invasif, cet examen est quasiment abandonné au moins dans l'évaluation de la valeur d'exclusion d'une stratégie diagnostique. En effet, chez les patients pour lesquels l'hypothèse d'une EP a été exclue et qui n'ont ainsi pas reçu de traitement anticoagulant, le suivi évolutif semble le critère de jugement ultime. S'ils n'ont eu aucune complication et en particulier pas d'accident thrombo-embolique, avoir exclu l'hypothèse d'une EP et ne pas les avoir exposés aux risques d'une anticoagulation prolongée ont été manifestement bénéfiques ; cette décision est alors considérée comme adaptée. Inversement, tout événement thrombo-embolique (thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire ou encore décès possiblement lié à une EP) survenant au cours des 3 mois suivant l'examen est considéré comme une récurrence d'un épisode non dia-

gnostiqué initialement et donc comme un faux négatif de la stratégie diagnostique. L'intérêt de cette démarche est de disposer d'un élément de comparaison y compris avec l'angiographie. En effet, de nombreux patients suspects d'EP mais dont l'angiographie pulmonaire était négative ont fait l'objet d'un suivi pendant une période de 3 mois. Le taux d'événements thrombo-emboliques était de l'ordre de 1,5 %, avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de l'ordre de 3 % [11]. Ainsi tout examen diagnostique, ou stratégie diagnostique, dont le taux d'événements thrombo-emboliques à 3 mois chez les patients ayant un résultat négatif reste de cet ordre de grandeur est considéré comme éliminant de façon fiable le diagnostic. C'est ainsi que sont désormais évaluées les stratégies diagnostiques pour l'EP. La stratégie est appliquée à une grande cohorte de patients consécutifs suspects d'EP. Les patients chez lesquels la stratégie est négative ne reçoivent pas de traitement anticoagulant et sont suivis cliniquement pendant une période de 3 mois. Si le risque thrombo-embolique à 3 mois n'excède pas 3 % chez ces patients, alors la stratégie est considérée comme sûre pour l'exclusion diagnostique de l'EP. Une limite de ces études diagnostiques pragmatiques avec suivi est qu'elles n'évaluent pas le risque de faux positifs des stratégies étudiées. Les tests utilisés pour le diagnostic positif doivent donc avoir une valeur de confirmation parfaitement établie pour que la stratégie diagnostique soit totalement validée sans recourir à l'angiographie.

Comment guider la stratégie diagnostique ?

Examens courants

Avant d'aborder les examens spécifiques, il faut rappeler l'importance des examens courants chez les patients se présentant pour dyspnée ou douleur thoracique, non pas pour faciliter le diagnostic positif d'EP mais pour la recherche des autres diagnostics possibles. En effet, comme pour l'examen clinique (voir chapitre 10), l'électrocardiogramme et la radiographie pulmonaire n'apportent pas ou très peu de signes discriminants en faveur d'une EP. À l'électrocardiogramme, les classiques S1Q3, bloc incomplet droit ou modifications du segment ST dans les dérivations antérieures, ne sont ni sensibles ni spécifiques. La tachycardie est probablement le signe le plus sensible, présente chez environ 90 % des patients avec EP, mais également dans bien d'autres situations aux urgences. L'électrocardiogramme peut, et c'est souvent le cas, être strictement normal chez les patients atteints d'EP. Le cliché pulmonaire peut être normal ou montrer l'élévation d'une coupole diaphragmatique, des atelectasies en bandes, un épanchement pleural ou des images d'infarctus pulmonaire. Mais là encore, la distinction entre un infarctus et une pneumopathie est difficile. Finalement, une radiographie normale chez un patient symptomatique est l'élément qui doit le plus attirer l'attention du clinicien. Hypoxie et hypocapnie sur la gazométrie artérielle sont classiquement décrites, mais là encore peuvent être absentes et se retrouvent aussi dans beaucoup d'autres pathologies comme une pneumopathie ou une insuffisance cardiaque [1].

Probabilité clinique d'embolie pulmonaire

Aucun des examens diagnostiques, y compris les plus récents, n'a une sensibilité ou une spécificité suffisante pour que la valeur prédictive d'un résultat soit absolue, c'est-à-dire qu'un test négatif permette d'exclure dans tous les cas l'hypothèse d'une EP ou qu'un examen positif permette de confirmer le diagnostic formellement quel que soit le contexte. Il faudrait pour cela que la sensibilité et la spécificité soient de 100 % ! Inversement, en prenant en compte le niveau de probabilité clinique, le résultat des investigations peut être interprété de façon tout à fait fiable. Cette notion est connue sous le concept de Bayes. Selon ce concept, la décision diagnostique ne correspond pas à une certitude absolue mais à une démarche probabiliste s'appuyant sur une estimation du risque d'erreur. Lorsque le risque de faux négatif est suffisamment faible, l'hypothèse d'une EP peut être exclue. Lorsque le risque de faux positif est suffisamment faible, le diagnostic d'EP peut être retenu. Ce risque est apprécié par la probabilité d'EP, elle-même dépendante de la probabilité prétest ou probabilité clinique et du résultat des tests diagnostiques dont les performances sont estimées par leur rapport de vraisemblance. Le rapport de vraisemblance d'un résultat de test (RV) permet d'estimer la probabilité d'embolie pulmonaire en fonction de la probabilité prétest (Pp) à l'aide du diagramme de Fagan ou de la formule suivante [12, 13] :

$$\text{probabilité post-test} = (Pp \times RV) / ([1 - Pp] \times [1 - RV])$$

En pratique, un rapport de vraisemblance égal à 1 signifie que ce résultat de test n'a aucun intérêt diagnostique (les patients ayant ce résultat ont autant de chance d'avoir une EP que de ne pas en avoir). Plus le rapport de vraisemblance est élevé, plus le résultat à une valeur de confirmation ; plus il est proche de 0, plus le résultat à une valeur d'exclusion. L'estimation de la probabilité clinique d'EP est plus largement développée au chapitre 10 et les rapports de vraisemblance des tests diagnostiques sont mentionnés dans le tableau 12.1 [12, 14].

Pourquoi ce concept s'est particulièrement développé dans la suspicion d'EP ? Le plus ancien des tests diagnostiques développés comme une alternative à l'angiographie pulmonaire est la scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion. C'est avec cet examen que l'utilité de l'évaluation de la probabilité clinique est apparue. Dans l'étude PIOPED [15], dont le but était de comparer la scintigraphie pulmonaire de ventilation-perfusion à l'angiographie, les performances de cet examen semblaient de prime abord très décevantes : chez les patients pour lesquels la scintigraphie concluait à une « faible probabilité d'embolie pulmonaire », l'angiographie pulmonaire retrouvait une embolie dans 13 % des cas, proportion trop importante pour écarter le diagnostic sur ce seul résultat scintigraphique. À l'inverse, quand la scintigraphie était de forte probabilité d'embolie, le diagnostic d'embolie n'était confirmé par angiographie que chez 87 % des patients. Un patient sur huit serait donc traité à tort si l'on faisait systématiquement confiance à une forte probabilité scintigraphique d'embolie pour affirmer le diagnostic. La scintigraphie ne permettait donc d'éviter l'angiographie pulmonaire que chez les 14 % de patients

Tableau 12.1 Rapports de vraisemblance des tests diagnostiques.

Test diagnostique	Résultat	Rapport de vraisemblance
D-dimères quantitatifs ELISA ^(a) ou dérivés	Négatif (< 500 µg/L)	0,07
	Positif (≥ 500 µg/L)	1,64
D-dimères quantitatifs latex seconde génération (turbidimétrie)	Négatif (< 500 µg/L)	0,10
	Positif (≥ 500 µg/L)	1,9
D-dimères semi-quantitatifs dérivés ELISA	Négatif	0,18
	Positif	1,55
D-dimères semi-quantitatifs latex	Négatif	0,18
	Positif	2,59
D-dimères qualitatifs (hémagglutination)	Négatif	0,19
	Positif	2,81
Scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion	Normale ou quasi normale	0,05
	Faible probabilité	0,36
	Probabilité intermédiaire	1,20
	Forte probabilité	18,3
Scintigraphie pulmonaire de perfusion seule	Négatif (pas en faveur)	0,09
	Positif (en faveur EP)	7,1
Angioscanner thoracique ^(b)	Négatif (simple barrette)	0,11
	Négatif (multibarrettes)	0,03
	Positif	24,1
Échographie veineuse des membres inférieurs ^(c)	Négatif	0,67
	Positif	16,2
Échocardiographie ^(d)	Négatif	0,59
	Positif	5,0
Angiographie pulmonaire ^(e)	Négatif	0
	Positif	∞

(a) ELISA : enzyme linked immunosorbent assay.

(b) Le rapport de vraisemblance d'un angioscanner multibarrettes négatif est considéré comme identique à celui de l'association angioscanner monobarrette négatif et échographie veineuse négative.

(c) L'échographie veineuse ou l'écho-Doppler veineux des membres inférieurs sont considérés comme positifs s'ils mettent en évidence une thrombose veineuse proximale (poplitée ou supra). Une thrombose distale est considérée comme un examen indéterminé (rapport de vraisemblance = 1).

(d) L'échocardiographie est considérée positive en présence de signes de cœur pulmonaire aigu, en général une dilatation du ventricule droit.

(e) L'angiographie pulmonaire est considérée comme examen de référence, même si elle n'est quasiment plus pratiquée.

chez lesquels elle était normale. Néanmoins, dans l'étude PIOPED, les médecins avaient estimé, de façon empirique et avant réalisation des examens, la probabilité que les patients qu'ils incluait aient réellement une embolie, en les classant en trois groupes de probabilité croissante. Pour un résultat scintigraphique donné, la proportion de patients ayant une EP confirmée par l'angiographie variait de façon très importante en fonction de la probabilité clinique. Chez les patients ayant une scintigraphie de forte probabilité par exemple, la proportion réelle de patients avec embolie était de 96 % si la probabilité clinique était également forte, de 88 % chez les patients classés comme ayant une probabilité

clinique intermédiaire d'embolie, mais n'était que de 56 % chez ceux dont la probabilité clinique était faible ! En combinant le résultat de la scintigraphie à la probabilité clinique, il était possible d'isoler à la fois un groupe de patients chez lesquels le diagnostic pouvait être raisonnablement éliminé – patients ayant une faible probabilité clinique et une scintigraphie normale ou de faible probabilité – et un groupe de patients chez lesquels le diagnostic pouvait être affirmé sans autre examen de confirmation – patients ayant une probabilité clinique intermédiaire ou forte et une scintigraphie de forte probabilité. La combinaison de la probabilité clinique permettait d'augmenter très significativement la proportion d'angiographies pouvant être évitées (environ 40 %).

Examens ciblés

Dosage des D-dimères

Les fragments D-D ou D-dimères sont issus de la dégradation de la fibrine par la plasmine, et sont donc le reflet de l'activité de la coagulation et de la fibrinolyse. Les D-dimères sont élevés dans de nombreuses circonstances et ne sont donc pas spécifiques de l'EP. En revanche, ils sont presque toujours élevés en présence d'un thrombus récent. Les rares cas où il n'y a pas d'élévation des D-dimères sont liés à des thrombus de toute petite taille, à des défauts de la fibrinolyse ou à l'effet de certains traitements comme les traitements anticoagulants. Le dosage des D-dimères est donc théoriquement très sensible à la présence d'une EP mais, en pratique, de nombreux tests D-Dimères sont commercialisés avec des performances variables en fonction de la technique utilisée (voir [tableau 12.1](#)). Comme pour la scintigraphie, c'est donc la probabilité clinique qui va permettre l'interprétation du résultat. Certains tests quantitatifs dont les techniques ELISA ou dérivés de la technique ELISA ont un rapport de vraisemblance négatif inférieur à 0,02. Ils permettent d'éliminer le diagnostic, sauf dans les cas où la probabilité clinique est forte. Les tests qualitatifs ou semi-quantitatifs sont généralement trop peu sensibles et ne permettent d'éliminer l'EP qu'en cas de probabilité clinique faible. Des techniques rapides, utilisables au lit du malade, sont actuellement proposées mais les méthodes quantitatives ont été encore peu évaluées dans la suspicion d'EP [16].

Le seuil validé pour la plupart des tests quantitatifs est de 500 µg/L. En dessous de cette valeur, l'embolie pulmonaire peut être éliminée, sauf probabilité clinique forte [17]. Cette attitude a été validée par plusieurs études pragmatiques dans lesquelles les malades suspects d'embolie pulmonaire dont le taux de D-dimères était inférieur au seuil étaient suivis sans recevoir de traitement anticoagulant. Une revue systématique récente a identifié 5622 patients suspects d'EP dont la probabilité clinique était faible ou intermédiaire et qui ont eu un dosage de D-dimères Vidas®. Ce dosage était négatif chez 2248 d'entre eux (40 %). Le diagnostic d'EP a été écarté sans autre examen complémentaire sur la foi de ce résultat, et les patients laissés sans traitement anticoagulant. Seulement trois patients (0,14 %, intervalle de confiance à 95 % de 0,05 à 0,41 %) ont présenté une complication thrombo-embolique (TVP, EP ou décès par EP) dans les 3 mois suivant cette suspicion, montrant la très grande sécurité de ce test. Les tests turbidimétriques, comme le test Tinaquant® (latex

quantitatif, Roche) et peut-être le test STA Liatest® (latex quantitatif, Stago), paraissent avoir des performances voisines mais ont fait l'objet d'une évaluation moins exhaustive [14, 17]. Les autres tests ont des performances moindres ou ont été insuffisamment évalués.

Dans certaines circonstances associées à une augmentation des D-dimères, l'utilité du test peut paraître discutable : le nombre de dosages inférieurs à la valeur seuil de 500 µg/L et ainsi la proportion de patients chez lesquels le diagnostic peut être écarté de façon non invasive sont plus faibles. La valeur d'exclusion d'un test négatif est préservée mais le nombre de tests de D-dimères à réaliser pour écarter un cas d'EP est plus grand ([tableau 12.2](#)). Ceci est particulièrement le cas chez les personnes âgées, le taux normal des D-dimères en l'absence de pathologie sous-jacente, augmentant progressivement avec l'âge. Face à cette limite, l'utilisation d'une valeur seuil adaptée à l'âge a été proposée [18, 19]. Cette démarche a été récemment validée avec des tests D-dimères ultrasensibles en particulier dérivés de la technique ELISA. Après 50 ans, un dosage quantitatif des D-dimères inférieur à : âge (ans) × 10 permet d'exclure l'hypothèse d'une EP avec une fiabilité conservée (rapport de vraisemblance négatif ≤ 0,10) chez les patients avec probabilité clinique non forte [20].

Ainsi, la simplicité et la rapidité du dosage des D-dimères, réalisable en quelques minutes sur un prélèvement sanguin, associées à sa grande sensibilité, en font le test à réaliser en première ligne chez les patients ayant une probabilité clinique faible ou intermédiaire d'EP (tests ultrasensibles). Son utilité clinique est importante : il est négatif chez plus de 40 % des patients avec probabilité clinique non forte, et permet alors d'écarter le diagnostic sans autre examen complémentaire [20, 21]. Son rapport coût-efficacité est favorable. En revanche, le dosage des D-dimères est inutile quand la probabilité clinique est élevée puisqu'un résultat négatif ne peut éliminer le diagnostic dans cette circonstance. Enfin, du fait de la faible spécificité du test, un taux

Tableau 12.2 Situations cliniques associées à une utilité clinique réduite des D-dimères sans adaptation de la valeur seuil.

Situation clinique	Nombre de D-dimères à réaliser pour écarter un cas d'EP (<500 µg/L)
Patients avec probabilité clinique non forte aux urgences	2,5
Âge :	
< 40 ans	2
40–50 ans	2,1
50–60 ans	2,3
60–70 ans	3,9
70–80 ans	8
> 80 ans	20
Cancer actif	5 à 9
Antécédent de TVP ou d'EP	6
Patients hospitalisés	15
Grossesse :	
< 30 SA	2,6
31–42 SA	4

élevé n'a aucune valeur pour pratiquer le diagnostic et doit faire réaliser d'autres examens. De même, il n'y a pas lieu de suspecter l'EP sur la seule foi d'un résultat de D-dimères positif demandé chez un patient non suspect, au cours d'un bilan systématique aux urgences par exemple.

Échographie veineuse des membres inférieurs

La plupart des embolies pulmonaires ont pour origine une thrombose veineuse des membres inférieurs. En outre TVP et EP sont deux manifestations de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) dont le traitement n'est pas différent. Ainsi, la mise en évidence d'une TVP permet d'affirmer la présence d'une MTEV et de poser l'indication à un traitement anticoagulant. Or l'échographie veineuse est un examen non invasif et largement répandu. Un segment veineux incompressible signe la présence d'une thrombose. En outre, il a été montré que chez un patient suspect d'EP, la présence d'une thrombose même asymptomatique des veines proximales (poplitée et fémorale) est très spécifique pour le diagnostic d'EP [22].

En revanche, l'échographie veineuse n'a qu'une sensibilité de 40 % pour le diagnostic d'embolie pulmonaire. Autrement dit, l'échographie n'est positive au niveau veineux proximal que chez moins de la moitié des malades qui ont une embolie pulmonaire. Ainsi, l'utilité de l'examen s'il est fait de façon systématique est faible, une TVP proximale n'étant mise en évidence que chez environ 10 % des patients suspects d'EP. En outre, une échographie proximale normale ne permet pas du tout d'exclure ce diagnostic, et il faut alors poursuivre les examens. L'exploration des veines sous-poplitées reste l'objet de controverse chez les malades suspects d'EP. Les images y sont beaucoup moins spécifiques que dans les veines proximales et mieux vaut ne pas retenir le diagnostic d'embolie pulmonaire sur ce seul élément [23].

En résumé, à l'inverse des D-dimères, l'échographie veineuse de compression est intéressante lorsqu'elle est positive mais n'a pas de valeur diagnostique en cas de négativité. C'est un examen plutôt de seconde intention ou pour des sous-groupes de patients suspects d'EP comme ceux ayant des symptômes de TVP ou ayant une contre-indication ou des réserves à l'utilisation des autres tests diagnostiques.

Échocardiographie

L'échographie cardiaque transthoracique est réalisée à la recherche de signes de cœur pulmonaire aigu, fréquemment présents lorsque plus de 40 % du lit vasculaire pulmonaire est obstrué. L'échocardiographie en particulier transœsophagienne peut, de plus, permettre une visualisation directe d'un thrombus dans les cavités cardiaques droites ou dans les troncs de l'artère pulmonaire. Les critères diagnostiques échographiques de cœur pulmonaire aigu sont multiples, non consensuels, un rapport VD/VG supérieur à 0,60 étant le plus souvent cité. Ces signes ne sont cependant pas spécifiques, la grande difficulté étant de connaître le caractère aigu ou ancien des signes observés. Il existerait une grande variabilité inter-observateur

majorée par l'absence de critères diagnostiques unanimes. Surtout, l'absence de répercussion cardiaque ne préjuge en aucun cas de l'absence d'embolie, y compris bilatérale et importante au regard de la taille des embolies. Sur le plan diagnostique, l'échocardiographie a donc une place limitée aux fortes suspicions d'EP avec état de choc où elle peut permettre un diagnostic positif comme un diagnostic différentiel. Inversement, il s'agit d'un examen majeur dans l'analyse de gravité (voir chapitre 11).

Scintigraphie pulmonaire

Cet examen ne nécessite pas d'injection d'iode. La scintigraphie de perfusion consiste en l'injection intraveineuse d'agréats d'albumine marqués au ^{99m}technécium qui vont obstruer pendant quelques heures une fraction du réseau précapillaire pulmonaire. Elle peut être complétée d'une scintigraphie de ventilation consistant à faire inhaler au patient un gaz radio-actif ou des aérosols marqués. La distribution de ces particules est analysée par gamma-caméra sur au moins six incidences pour la perfusion et trois pour la ventilation. Une EP se traduit par un défaut de perfusion d'autant plus évocateur qu'il est important et n'est pas associé à des anomalies radiographiques ou de ventilation dans le même territoire. Le résultat n'est donc pas « présence ou absence d'EP » mais doit être présenté en termes d'examen normal ou quasi normal (pas d'anomalie de perfusion ou anomalies minimales), examen de faible probabilité (défauts de perfusion non segmentaires et de taille modérée [$< 25\%$] ou anomalies segmentaires correspondant à un défaut de ventilation), examen de probabilité intermédiaire (ne pouvant être classé dans les autres catégories) ou examen de forte probabilité scintigraphique (deux ou plus larges défauts de perfusion segmentaires [$> 75\%$] ou plus de quatre défauts de taille modérée sans anomalie ventilatoire correspondante) [15]. Afin de simplifier cette interprétation, une nouvelle technique d'imagerie, la tomoscintigraphie, a été développée et est en cours d'évaluation.

Il n'y a pas de contre-indication, l'irradiation étant très faible, mais la ventilation nécessite une coopération minimale du patient. La concordance inter-observateur est très bonne pour les scintigraphies normales ou de haute probabilité mais de 70 à 75 % pour les autres résultats [10]. Comme nous l'avons déjà vu, une scintigraphie normale a une très bonne valeur d'exclusion d'une EP. En revanche, même les images dites de haute probabilité n'ont pas une spécificité parfaite et ne permettent de conclure que si la probabilité clinique est forte ou intermédiaire. Le problème majeur de la scintigraphie est qu'elle ne permet de conclure que moins d'une fois sur deux [15]. Quand l'examen reste indéterminé, il faut poursuivre les investigations. Le taux de scintigraphies indéterminées augmente avec l'âge et la présence d'une insuffisance respiratoire chronique obstructive. En présence d'une probabilité clinique faible, l'association d'une scintigraphie non diagnostique et d'une échographie veineuse négative permet d'éliminer l'embolie pulmonaire [24]. Même si les algorithmes utilisant la scintigraphie sont souvent plus compliqués, ils permettent, quand ils sont utilisés, un diagnostic aussi sûr qu'avec l'angioscanner thoracique.

Angioscanner thoracique

Cet examen a pris une place centrale dans la démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire. L'angioscanner thoracique consiste à injecter un produit de contraste par voie veineuse périphérique et à réaliser des coupes scannographiques avec acquisition spiralée permettant une reconstruction volumique. Une EP se traduit par un défaut d'opacification de la lumière vasculaire. Plus le nombre de barrettes d'acquisition est important, plus il est possible de faire des coupes fines et rapidement, limitant le risque d'artéfacts de ventilation. Ainsi lorsque le nombre de barrettes est faible (<4), une apnée de 20 secondes est souhaitable et les vaisseaux périphériques au-delà de la 4^e division sont mal visualisés. Inversement, les scanners dits multibarrettes permettent une analyse de la quasi-totalité du réseau vasculaire. Le scanner permet aussi une analyse du parenchyme pulmonaire et peut être couplé avec une analyse du réseau veineux cave et proximal des membres inférieurs. La qualité des images que l'on peut admirer ici ou là ne doit toutefois pas faire ignorer ses limites. Il s'agit d'un examen peu invasif mais irradiant et qui nécessite l'injection d'iode et une coopération minimale du malade. Environ 5 % des examens ne permettent pas de conclure en raison d'une opacification insuffisante ou d'artéfacts respiratoires. La sensibilité des appareils de première génération munis d'une seule série de détecteurs (scanners dits « monobarrette ») était moyenne et seule l'association d'un angioscanner et d'une échographie veineuse négatifs permettait d'éliminer le diagnostic d'EP [25]. Avec les scanners multibarrettes actuels, plusieurs études multicentriques ont montré qu'un angioscanner négatif pouvait éliminer le diagnostic d'embolie pulmonaire avec une bonne sécurité, sans échographie veineuse [26–29].

Faut-il préférer l'angioscanner ou la scintigraphie ?

À première vue, le scanner emporte largement ce match : il est largement disponible, permet de conclure à l'absence ou à la présence d'EP, sauf quand il n'est pas interprétable pour des raisons techniques, et permet d'éviter la réalisation de

l'échographie veineuse. En outre, il peut mettre en évidence un diagnostic alternatif à l'EP (dissection aortique, pneumopathie, etc.). Il est en revanche contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale ou d'allergie aux produits de contraste, et est plus irradiant que la scintigraphie. L'augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes jeunes pourrait ne pas être négligeable [30]. Or chez les sujets jeunes et en l'absence de pathologie pulmonaire sous-jacente, la scintigraphie est plus souvent conclusive que dans la population générale. Ainsi, la scintigraphie peut être proposée avant l'angioscanner dans cette indication.

Une autre controverse concerne un risque de « sur-diagnostic » de l'angioscanner. Un essai randomisé a comparé une stratégie diagnostique basée sur la scintigraphie à une stratégie basée sur l'angioscanner. Dans cette étude, l'utilisation du scanner se traduisait par une augmentation de 5 % de la proportion de patients chez lesquels le diagnostic était retenu (19 % dans le bras utilisant le scanner, contre 14 % dans le bras utilisant la scintigraphie). L'un des facteurs pouvant expliquer ce « sur-diagnostic » par l'angioscanner est la meilleure visualisation par le scanner multibarrettes des branches de division distales des artères pulmonaires. Un plus grand nombre d'embolies sous-segmentaires sont visualisés quand un scanner multibarrettes est utilisé plutôt qu'un scanner monobarrette [31] et la présence de défauts de perfusion sous-segmentaire ne donne jamais une forte probabilité à la scintigraphie. Ces patients ne sont donc probablement ni dépistés ni traités quand une scintigraphie ou un scanner monobarrette sont utilisés, alors même que la sécurité diagnostique de telles stratégies est comparable à celles utilisant le scanner multibarrettes. La relevance clinique de ces embolies sous-segmentaires est ainsi inconnue [32].

Quelle stratégie adopter ?

Situation générale du patient consultant aux urgences

Les différentes conditions qui permettent d'affirmer ou d'exclure l'EP avec une sécurité suffisante sont indiquées dans le [tableau 12.3](#) [33]. Il faut à nouveau souligner

Tableau 12.3 Critères permettant de confirmer ou d'éliminer l'embolie pulmonaire en fonction de la probabilité clinique.

Probabilité clinique faible ^(a)		Probabilité clinique intermédiaire ^(a)		Probabilité clinique forte ^(a)	
EP exclue	EP confirmée	EP exclue	EP confirmée	EP exclue	EP confirmée
– D-dimères ^(b) négatifs – Scintigraphie normale – Scanner multibarrettes normal – Scintigraphie indéterminée et échographie veineuse normale	– Scanner positif – Échographie veineuse proximale positive	– D-dimères ^(c) négatifs – Scintigraphie normale – Scintigraphie indéterminée et échographie veineuse normale – Scanner multibarrettes normal	– Scanner positif – Scintigraphie de forte probabilité – Échographie veineuse proximale positive	– Scintigraphie normale – Scanner multibarrettes normal (ainsi que l'échographie veineuse ?)	– Scanner positif – Scintigraphie de forte probabilité – Échographie veineuse proximale positive

(a) La probabilité clinique faible correspond à une prévalence d'embolie pulmonaire inférieure à 10 % ; la probabilité intermédiaire correspond à une prévalence de 30 à 40 % et la probabilité clinique forte à une prévalence supérieure à 60 %.

(b) Avec une faible probabilité clinique, un test D-dimères négatif permet d'éliminer le diagnostic quelle que soit la méthode de dosage.

(c) Validé uniquement avec les tests D-dimères ultrasensibles (rapport de vraisemblance négatif ≤0,10).

l'importance de la détermination de la probabilité clinique pour l'interprétation des résultats des autres examens, et l'importance de déterminer cette probabilité clinique *a priori* et/ou à l'aide de scores standardisés de prédiction pour ne pas être influencé dans cette évaluation par le résultat des examens. Il faut cependant rappeler que, quel que soit le critère utilisé, il persiste quelques « faux négatifs » (généralement moins de 1,5 %). La survenue d'un accident thrombo-embolique reste donc possible après une enquête diagnostique rigoureuse. Toutefois, il est difficile de savoir s'il s'agit de faux négatifs de la démarche diagnostique initiale ou d'événements survenant chez des patients qui demeurent à risque d'embolie pulmonaire. Les patients développant de telles complications dans les études sont souvent ceux atteints de cancer par exemple. De tels événements étaient également décrits avec l'examen de référence, l'angiographie pulmonaire.

L'algorithme présenté dans la [figure 12.1](#) a été validé dans plusieurs grandes études pragmatiques et est applicable à la majorité des patients consultant aux urgences. L'estimation de la probabilité clinique, si possible à l'aide d'un score, constitue l'étape initiale et indispensable. L'étape suivante consiste en un dosage quantitatif des D-dimères par une méthode validée ultrasensible (avec rapport de vraisemblance négatif $\leq 0,10$), sauf quand la probabilité clinique est forte. Une valeur seuil adaptée à l'âge ($\text{âge} \times 10$ après 50 ans) est possible avec les tests quantitatifs ultrasensibles. L'utilisation d'une autre technique de dosage des D-dimères (semi-quantitative ou qualitative) n'est fiable que lorsque la probabilité clinique est faible. Quand les D-dimères sont inférieurs au seuil, le diagnostic d'embolie pulmonaire peut être écarté. Quand la probabilité clinique est forte ou que les D-dimères sont élevés, il faut réaliser un angioscanner thoracique par prudence, suivi d'une échographie veineuse quand la probabilité clinique est forte. La scintigraphie pulmonaire est maintenant surtout utilisée en cas de contre-indications du scanner sauf peut-être chez la femme jeune. Une discordance importante entre la probabilité clinique et le résultat d'un examen complémentaire doit cependant toujours faire discuter le résultat de ce dernier et, au moindre doute, faire réaliser d'autres examens.

En cas de suspicion d'embolie pulmonaire grave

En présence de signes de gravité (état de choc, hypotension, signes d'insuffisance cardiaque droite), la probabilité clinique est souvent forte et le dosage des D-dimères est alors inutile. Quand le transport s'avère dangereux, il est souvent possible de confirmer le diagnostic d'EP grave au lit du malade par l'échocardiographie mettant en évidence une dilatation des cavités droites. En présence d'une forte probabilité clinique, ceci permet de confirmer le diagnostic sans autre examen. L'échographie permettra également d'éliminer une cardiopathie gauche et une tamponnade péricardique. Les performances diagnostiques de cet examen ne sont toutefois pas suffisantes pour qu'il soit utilisé en dehors de ce contexte face à une suspicion clinique d'embolie pulmonaire sans signe de gravité. Si le patient est transportable, la réalisation immédiate d'un angioscanner thoracique est souhaitable.

Sujet âgé

Quand l'embolie pulmonaire est évoquée chez un malade de plus de 75 ans, la prévalence est plus élevée, de l'ordre de 40 %. Les D-dimères sont généralement plus élevés, mais avec les tests ultrasensibles et en particulier dérivés de la technique ELISA, l'utilisation d'une valeur seuil adaptée à l'âge permet de maintenir l'utilité de ce dosage en première intention y compris chez les vieillards. La prévalence des thromboses veineuses est plus élevée chez les sujets âgés. Il paraît alors logique de débiter les explorations radiologiques par une échographie veineuse dans ce contexte, ce d'autant que l'injection d'iode peut être plus risquée. En revanche, la scintigraphie est beaucoup moins utile car plus souvent indéterminée chez les sujets âgés [34]. En l'absence d'insuffisance rénale sévère, l'angioscanner garde donc une place centrale si l'échographie veineuse est normale.

Femme enceinte

Une gêne respiratoire est fréquente chez les femmes enceintes avec de multiples causes possibles dont simplement l'état gravidique. Comme la grossesse constitue une

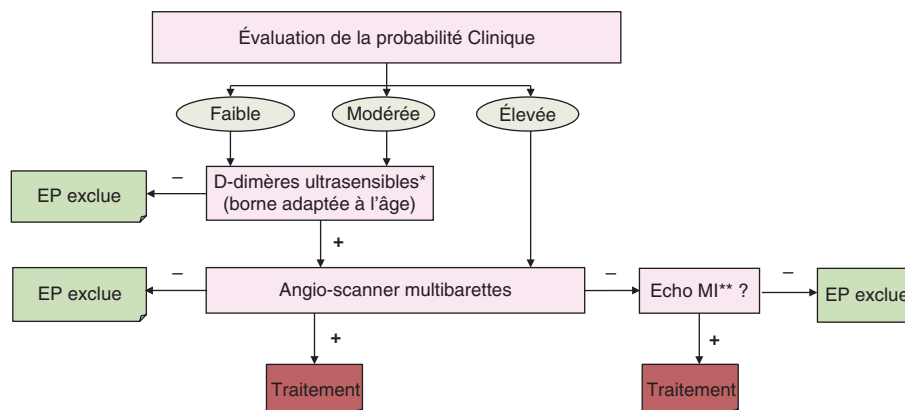


Fig. 12.1 Stratégie diagnostique de l'EP. * Pour les techniques D-dimères moins sensibles avec un rapport de vraisemblance supérieur à 0,10 : uniquement si la probabilité clinique est faible. ** Examen réalisé « par précaution », lorsque la probabilité clinique est forte et l'angioscanner négatif. EP : embolie pulmonaire ; Echo MI : échographie veineuse de compression des membres inférieurs.

circonstance favorisant les thromboses, une EP est alors fréquemment évoquée mais finalement confirmée dans seulement moins de 10 % des cas [35]. Les D-dimères augmentent progressivement au cours de la grossesse et sont donc généralement élevés au moins au troisième trimestre. Néanmoins, un résultat négatif conserve sa valeur d'exclusion de l'EP et il vaut donc la peine de les mesurer afin de ne pas perdre même une petite chance d'épargner à une patiente enceinte des examens irradiants. Même si la probabilité de découvrir une thrombose veineuse proximale est faible, il paraît logique de débiter par une échographie veineuse, seul examen non irradiant susceptible de confirmer le diagnostic. Quand l'échographie ne met pas de thrombose en évidence, il est possible de recourir au scanner ou à la scintigraphie. En termes d'irradiation fœtale, le risque du scanner est plus faible notamment en début de grossesse et les deux examens paraissent équivalents au troisième trimestre. Ainsi, la Société française de radiologie recommande de réaliser un scanner plutôt qu'une scintigraphie chez les femmes enceintes [36]. Le danger lié à l'injection d'iode pour la thyroïde fœtale paraît plus théorique que réel mais le pédiatre doit être prévenu de l'injection pendant la grossesse.

Insuffisance respiratoire chronique obstructive

L'incidence de l'embolie pulmonaire au cours de l'insuffisance respiratoire chronique obstructive est un sujet de controverse mais l'embolie n'apparaît pas être un facteur fréquent de décompensation respiratoire chez les malades qui consultent aux urgences [37]. Dans ces circonstances, les performances de la scintigraphie sont diminuées, le taux d'examens indéterminés étant particulièrement élevé, et il est alors logique de privilégier le scanner.

Patient hospitalisé ou opéré récemment

Les scores permettant d'estimer la probabilité clinique ne s'appliquent en général pas à ces patients. Le dosage des D-dimères est rarement utile et là encore, les performances de la scintigraphie sont diminuées. Le scanner est donc le plus souvent l'examen clé sans méconnaître l'intérêt éventuel de l'échographie veineuse *a fortiori* en présence de signes de thrombose.

Conclusion

L'estimation de la probabilité clinique, qu'elle soit réalisée à l'aide d'un score ou empiriquement, constitue l'étape initiale indispensable de la démarche diagnostique de l'embolie pulmonaire. Un algorithme basé sur le dosage des D-dimères en cas de probabilité clinique non forte et l'angioscanner thoracique permettent de prendre une décision fiable pour une grande proportion de patients suspects d'embolie pulmonaire. Cet algorithme n'est cependant pas toujours applicable et des situations particulières justifient des démarches spécifiques. Il faut insister sur l'importance de poursuivre alors les explorations jusqu'à l'obtention de l'un des critères validés que nous avons rappelés plus haut

(voir [tableau 12.3](#)). Une enquête menée dans plus d'une centaine de services d'urgence en France et en Belgique a montré que les critères utilisés en pratique pour éliminer ou confirmer l'embolie pulmonaire n'étaient conformes aux données de la littérature que dans un cas sur deux. Quand le diagnostic n'avait pas été écarté sur des arguments validés, le risque de survenue d'un événement thrombo-embolique était 6 fois plus fréquent que chez les malades pour lesquels le diagnostic avait été récusé sur des arguments validés : 7,7 % contre 1,2 %, respectivement [38]. Parmi les erreurs les plus fréquentes, on retrouvait l'absence d'évaluation de la probabilité clinique et l'interruption prématurée de la démarche initiée, par exemple sur une scintigraphie non diagnostique ou sur une échographie veineuse négative sans recours à l'angioscanner. Ces démarches inadaptées étaient particulièrement fréquentes chez les personnes âgées, les patients ayant une insuffisance cardiaque, une pathologie respiratoire chronique, les insuffisants rénaux et les femmes enceintes.

Parce qu'ils permettent de s'adapter à ces situations particulières et de rendre aisé le calcul des scores de prédiction clinique, des outils informatisés d'aide à la décision paraissent très intéressants tout particulièrement s'ils sont installés sur des ordinateurs de poche disponibles quand le clinicien en a besoin. L'intérêt d'un outil de ce type pour le diagnostic d'EP a été démontré. Le logiciel SPEED (*suspected pulmonary embolism in emergency department*) guide le clinicien pas à pas afin qu'il détermine la probabilité clinique et choisisse le(s) test(s) approprié(s) jusqu'à ce qu'il puisse prendre une décision fiable [39]. Cet outil est disponible gratuitement à l'adresse Internet suivante : www.thrombus.fr

Pour finir, le diagnostic d'embolie pulmonaire s'intègre dans le cadre d'une filière de soins qui débute par la suspicion d'EP et se prolonge jusqu'au suivi thérapeutique au long cours. Chaque maillon de la chaîne contribue à la qualité globale de la prise en charge des patients.

Références

- [1] West J, Goodacre S, Sampson F. The value of clinical features in the diagnosis of acute pulmonary embolism : systematic review and meta-analysis. *QJM* 2007 ; 100(12) : 763–9.
- [2] Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960 ; 1 : 1309–12.
- [3] Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding : clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993 ; 95(3) : 315–28.
- [4] Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008 ; 133 : 454S–545S.
- [5] Mills SR, Jackson DC, Older RA, et al. The incidence, etiologies, and avoidance of complications of pulmonary angiography in a large series. *Radiology* 1980 ; 136(2) : 295–9.
- [6] Kline JA, Mitchell AM, Kabrheh C, et al. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2(8) : 1247–55.
- [7] Kline JA, Courtney DM, Kabrheh C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost* 2008 ; 6(5) : 772–80.

- [8] Wolf SJ, McCubbin TR, Nordenholz KE, et al. Assessment of the pulmonary embolism rule-out criteria rule for evaluation of suspected pulmonary embolism in the emergency department. *Am J Emerg Med* 2008; 26(2) : 181-5.
- [9] Penalzoza A, Kline J, Verschuren F, et al. European and American suspected and confirmed pulmonary embolism populations : comparison and analysis. *J Thromb Haemost* 2012; 10(3) : 375-81.
- [10] Penalzoza A, Verschuren F, Dambrine S, et al. Performance of the Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (the PERC rule) combined with low clinical probability in high prevalence population. *Thromb Res* 2012; 129(5) : e189-93.
- [11] Van Beek EJ, Brouwerst EM, Song B, et al. Clinical validity of a normal pulmonary angiogram in patients with suspected pulmonary embolism—a critical review. *Clin Radiol* 2001; 56(10) : 838-42.
- [12] Roy PM, Colombet I, Durieux P, et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005; 331(7511) : 259.
- [13] Fagan TJ. Nomogram for Bayes's theorem. *N Engl J Med* 1975; 293 : 275.
- [14] Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism : a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2) : 296-304.
- [15] The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263(20) : 2753-9.
- [16] Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients : a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009; 339 : b2990.
- [17] Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-Dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism : a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140(8) : 589-602.
- [18] Douma RA, Le Gal G, Sohne M, et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients : a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010; 340 : c1475.
- [19] Penalzoza A, Roy PM, Kline J, et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012; 10(7) : 1291-6.
- [20] Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism : the ADJUST-PE study. *Jama* 2014; 311(11) : 1117-24.
- [21] Righini M, Nendaz M, Le Gal G, et al. Influence of age on the cost-effectiveness of diagnostic strategies for suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2007; 5(9) : 1869-77.
- [22] Le Gal G, Righini M, Sanchez O, et al. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006; 95(6) : 963-6.
- [23] Elias A, Colombier D, Victor G, et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004; 91(1) : 187-95.
- [24] Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999; 353(9148) : 190-5.
- [25] Musset D, Parent F, Meyer G, et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism : a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002; 360(9349) : 1914-20.
- [26] Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multi-detector row computed tomography in outpatients with suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005; 352 : 1760-8.
- [27] Van Belle A, Buller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006; 295(2) : 172-9.
- [28] Righini M, Le Gal G, Aujesky D, et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg : a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 371(9621) : 1343-52.
- [29] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006; 354(22) : 2317-27.
- [30] Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007; 298(3) : 317-23.
- [31] Nijkeuter M, Kwakkel-van Erp JM, Kruip MJ, et al. Incidence of diagnosis of subsegmental pulmonary emboli using multidetector row and single-detector row computed tomography. *J Thromb Haemost* 2008; 6(2) : 384-6.
- [32] Le Gal G, Righini M, Parent F, et al. Diagnosis and management of subsegmental pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 724-31.
- [33] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism : the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29(18) : 2276-315.
- [34] Righini M, Goehring C, Bounameaux H, et al. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000; 109(5) : 357-61.
- [35] Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy : clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002; 162(10) : 1170-5.
- [36] Comité interdisciplinaire de recherche et de travail sur les agents de contraste en imagerie (CIRTACI). Produits de contraste et grossesse. CIRTACI/SFR; 2005. En ligne, <http://eassa.cordo.pagesperso-orange.fr/SFROPRI/grossPC.pdf>.
- [37] Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax* 2007; 62(2) : 121-5.
- [38] Roy PM, Meyer G, Vielle B, et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006; 144(3) : 157-64.
- [39] Roy PM, Durieux P, Gillaizeau F, et al. A computerized handheld decision-support system to improve pulmonary embolism diagnosis : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151(10) : 677-86.

Hypertension pulmonaire post-embolique

O. Sanchez, B. Planquette, G. Meyer

PLAN DU CHAPITRE

Épidémiologie.	139	Diagnostic.	140
Histoire naturelle : de l'embolie pulmonaire aiguë à l'hypertension pulmonaire post-embolique .	139	Traitement	140
Présentation clinique.	140	Conclusion.	142

L'hypertension pulmonaire post-embolique (HTPPE) est liée à la persistance et l'organisation fibreuse de caillots fibrino-cruoriques après une ou plusieurs embolies pulmonaires (EP) [1]. Autrefois considérée comme exceptionnelle, cette pathologie est de plus en plus souvent diagnostiquée vraisemblablement parce que des thérapeutiques efficaces sont disponibles mais aussi grâce à l'amélioration des techniques diagnostiques.

Épidémiologie

Des séries rétrospectives anciennes estimaient la fréquence de survenue d'une HTPPE entre 0,1 et 0,5 % après une EP aiguë [1]. Toutefois des études prospectives ont rapporté des chiffres plus élevés [2]. Pengo *et al.* ont suivi 223 patients après un premier épisode d'EP pendant une durée médiane de 8 ans [3]. Les auteurs rapportaient une incidence cumulée de l'HTPPE symptomatique de 3,8 % à 2 ans [3]. Toutefois, le délai écoulé entre l'EP initiale et le diagnostic d'HTPPE était très court (inférieur à 12 mois chez six des sept patients) ce qui est un peu inhabituel étant donné qu'il existe le plus souvent un intervalle libre entre l'épisode embolique initial et l'apparition des symptômes d'hypertension pulmonaire appelé « lune de miel » [4]. Ces éléments suggèrent que certains des patients présentaient probablement déjà une HTPPE méconnue au moment du diagnostic initial d'EP à l'origine d'une surestimation de l'incidence. Cette hypothèse a été récemment évaluée dans une étude dans laquelle des patients ont été suivis prospectivement (médiane 26 mois) après une EP [2]. Parmi les 149 patients inclus, onze étaient suspects d'HTPPE, en raison d'une dyspnée persistante et d'anomalies échocardiographiques. Une HTPPE a pu être confirmée chez sept d'entre eux après réalisation d'un cathétérisme cardiaque droit et d'une scintigraphie pulmonaire [2]. Ainsi la prévalence de l'HTPPE (4,8 %, IC95 % : 2,3–9,6) était proche de celle retrouvée dans l'étude

de Pengo, mais les données échocardiographiques et scanographiques initiales, lors du diagnostic d'EP, montraient déjà des anomalies (pression artérielle pulmonaire systolique [PAPs] > 60 mmHg, caillots marginés) en rapport avec une HTPPE méconnue préexistante chez la majorité des patients. Ces données suggèrent donc qu'un épisode d'EP aiguë peut mimer la première présentation d'une HTPPE et qu'une importante élévation de la PAPs (> 60 mmHg) dans un contexte d'EP aiguë est tout à fait anormale et doit attirer l'attention.

En l'absence de traitement, le pronostic de l'HTPPE est sombre. Le taux de survie à 5 ans est de 30 % chez les patients ayant une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à 40 mmHg au moment du diagnostic et de seulement 10 % chez les patients les plus sévères (PAPm > 50 mmHg) [5].

Histoire naturelle : de l'embolie pulmonaire aiguë à l'hypertension pulmonaire post-embolique

Après une EP, l'évolution naturelle se fait vers la résorption des caillots sous l'action de la fibrinolyse physiologique. Toutefois, des séquelles perfusionnelles scintigraphiques sont présentes chez 30 à 50 % des patients 1 an après une EP [6, 7]. Chez certains patients, la résorption des caillots ne se produit pas et l'évolution se fait vers une organisation fibreuse des caillots dans les artères pulmonaires. Les raisons en sont mal comprises et plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été émises. Les thrombophilies constitutionnelles connues ne sont pas plus fréquentes chez les patients avec séquelles post-EP [7] ou HTPPE [8]. Une élévation du facteur VIII et la présence d'anticoagulant lupique ou d'anticorps anticardiolipine sont plus fréquemment retrouvées

chez les malades avec une HTPPE [8, 9], mais ces anomalies sont également associées au risque de récurrence thrombo-embolique. Ce défaut de résorption des caillots pourrait être lié à une résistance des polymères de fibrine à la fibrinolyse physiologique induite par la plasmine [10]. Plus récemment, le concept d'angiogenèse déficiente a été proposé [11] pour expliquer la persistance de caillots. Il repose sur le rôle potentiel de la néovascularisation, sous la dépendance de cellules progénitrices endothéliales et de facteurs pro-angiogéniques (VEGF ou bFGF), dans la résolution des thrombi [12]. Ainsi, ce défaut de résorption des caillots cause une obstruction définitive et irréversible du lit artériel pulmonaire produisant un obstacle à l'éjection du ventricule droit. De plus, un remodelage progressif de la microcirculation artérielle pulmonaire, similaire à celui observé dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, se développe au sein des territoires non occlus dans lesquels est redistribuée la perfusion pulmonaire [13]. Ces deux mécanismes participent ainsi à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires et conduisent à une défaillance cardiaque droite.

Enfin, la présence d'infiltrats inflammatoires au sein des pièces d'endartérectomie pulmonaire, la prévalence élevée de pathologies inflammatoires et/ou infectieuses chroniques (dérivations ventriculo-atriales, pacemaker infecté, splénectomie...) [14], et des taux circulants de cytokines pro-inflammatoires ou de chimiokines [15] suggèrent que des mécanismes inflammatoires sont probablement impliqués dans la physiopathologie de l'HTPPE.

Présentation clinique

Deux tableaux sont classiquement décrits [4]. Le premier survient chez des patients ayant des antécédents thrombo-emboliques connus (75 % des cas). Après un intervalle libre variable (parfois plusieurs années), appelé « lune de miel », ces patients décrivent l'aggravation progressive d'une dyspnée avec des signes d'insuffisance cardiaque droite et parfois des syncopes. Toutefois, cette « lune de miel » n'est pas constante et une EP aiguë peut mimer la première présentation d'une HTPPE [2]. Dans ce cas, une importante élévation de la PAPs (>60 mmHg) lors du diagnostic d'EP doit attirer l'attention et inciter à chercher des thrombi chroniques sur le TDM et à reconstruire l'échocardiographie après 3 mois de traitement anticoagulant curatif. Le diagnostic d'HTPPE peut également être fait à l'occasion du bilan étiologique d'une hypertension pulmonaire chez un patient avec ou sans antécédent thrombo-embolique veineux. Rarement, on retrouve un souffle systolique thoracique lié à l'écoulement turbulent du sang dans des territoires partiellement occlus. Ce signe est très évocateur du diagnostic.

Diagnostic

La prise en charge diagnostique comprend trois étapes [16].

Le **dépistage** fait appel à l'échocardiographie qui retrouve des signes d'hypertension pulmonaire (dilatation du ventricule droit, élévation de la PAPs). La scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion est l'examen de référence pour dépister l'HTPPE, car elle possède une excellente sensibilité et spécificité [17]. Elle montre des défauts per-

fusionnels systématisés habituellement bilatéraux sans anomalie ventilatoire associée (fig. 13.1c). Avec une sensibilité supérieure à 96 %, une scintigraphie pulmonaire normale permet d'exclure le diagnostic d'HTPPE contrairement à un angioscanner thoracique normal qui possède une sensibilité insuffisante (51 %) [17].

Une **confirmation** par cathétérisme cardiaque droit est dans tous les cas indispensable et retrouve une hypertension pulmonaire précapillaire définie par une PAPm supérieure ou égale à 25 mmHg et une PAP d'occlusion inférieure à 15 mmHg [16]. La spécificité de la scintigraphie pulmonaire est excellente (>90 %) et permet d'affirmer la nature post-embolique de l'hypertension pulmonaire. Toutefois, la mise en évidence d'images thrombotiques chroniques sur l'angiographie pulmonaire et/ou l'angioscanner thoracique est nécessaire [16]. L'angioscanner thoracique montre l'épaississement de la paroi artérielle pulmonaire et la diminution du diamètre de la lumière artérielle par rapport à son diamètre externe. Ces images correspondent aux thrombi marginés qui peuvent générer des sténoses plus ou moins importantes et donner des aspects de stries linéaires des artères pulmonaires. Ces anomalies sont mises en évidence au mieux après reconstruction du lit vasculaire pulmonaire dans les plans frontaux et sagittaux à la recherche d'un plan de clivage indispensable pour les chirurgiens (fig. 13.1a et b). L'hypervascularisation systémique, surtout bronchique, est souvent observée. L'angiographie pulmonaire confirme le diagnostic et complète les images obtenues sur l'angioscanner thoracique (fig. 13.1d et e). Cinq signes angiographiques peuvent se rencontrer :

- un arrêt cupuliforme (*pouching defect*) du produit de contraste traduisant l'obstruction complète de l'artère pulmonaire;
- des irrégularités et/ou une rectitude exagérée de la paroi artérielle pulmonaire;
- des changements de calibre brutaux des artères pulmonaires;
- des bandes transversales, correspondant à des sortes de cordages traversant et rétrécissant la lumière artérielle;
- le manque de branches artérielles pulmonaires segmentaires ou lobaires avec absence de parenchymographie en regard.

Enfin, l'**évaluation de l'opérabilité** doit avoir lieu dans un centre de référence où l'expérience médico-chirurgicale est le principal élément déterminant [16]. Elle nécessite une imagerie vasculaire pulmonaire de qualité parfaite afin d'évaluer le niveau d'obstruction anatomique et sa corrélation avec l'état hémodynamique. L'âge n'est pas, en soi, une contre-indication opératoire. L'état général et les comorbidités sont également pris en compte dans la discussion.

Traitement

Il repose tout d'abord sur le traitement anticoagulant oral par antivitamines K à dose curative (INR entre 2 et 3). Il permet d'éviter les récurrences thrombo-emboliques mais ne modifie pas l'évolution de la maladie. Les anticoagulants oraux directs (antithrombine, anti-Xa) n'ont pas été évalués et ne sont pas recommandés dans cette indication.

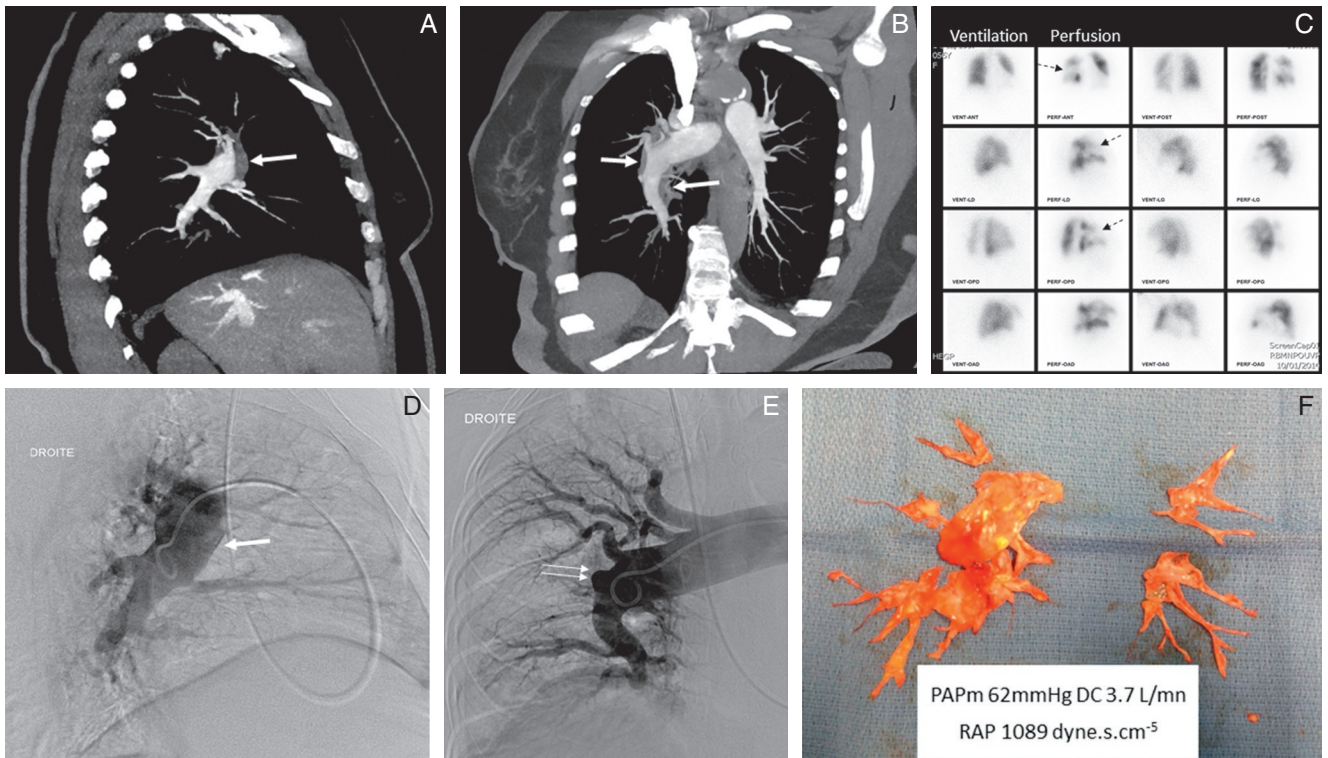


Fig. 13.1 Imagerie chez la même patiente présentant une hypertension pulmonaire post-embolique sévère.

La scintigraphie pulmonaire de ventilation et perfusion (c) met en évidence de multiples défauts perfusionnels (flèche en pointillé) sans anomalie ventilatoire en regard. L'angiographie pulmonaire de face droite (d) montre un pouching defect (deux flèches) et le profil droit (e) montre une irrégularité et une rectitude de la paroi artérielle pulmonaire en rapport avec des thrombi marginés (flèche simple) notamment au niveau du tronc intermédiaire artériel pulmonaire droit visibles sur l'angioscanner (a, b). Cette patiente a subi une endartérectomie pulmonaire qui a permis de retirer un important matériel fibreux prédominant à droite (f).

PAPm : pression artérielle pulmonaire moyenne ; DC : débit cardiaque ; RAP : résistance artérielle pulmonaire. Source : clichés aimablement fournis par le Dr Sacha Mussot et le Pr Elie Fadel, Centre chirurgical Marie-Lannelongue.

L'HTPPE est la seule forme curable d'hypertension pulmonaire grâce à l'endartérectomie pulmonaire. L'évaluation de l'opérabilité représente donc une étape cruciale de la prise en charge (fig. 13.2). L'endartérectomie pulmonaire consiste à extraire, de chaque artère pulmonaire et ses branches de division, le matériel fibreux à l'origine de l'obstruction anatomique. Elle débute au niveau du tronc des artères pulmonaires et est étendue progressivement par voie endovasculaire dans chacune des branches de division (fig. 13.1f). L'intervention est réalisée après sternotomie médiane, sous circulation extracorporelle et arrêt circulatoire en hypothermie (20 °C) afin d'éviter que le sang provenant de la circulation bronchique ne gêne la désobstruction artérielle pulmonaire [18]. Depuis sa première description dans les années 1970, plus de 5 000 patients ont été opérés dans le monde. Aucun essai randomisé n'a évidemment évalué l'efficacité de cette chirurgie et les résultats proviennent de séries de patients opérés dans les grands centres ayant développé cette technique. Un registre multicentrique européen a inclus 679 patients avec une HTPPE dont 386 (60 %) ont été opérés [19]. Les mortalités péri-opératoire et à 1 an étaient de 4,7 % et 7 % respectivement et avaient tendance à être plus faible dans les centres réalisant plus de 50 opérations/an [19]. À plus long terme, la survie à 1, 2 et 3 ans était respectivement de 93 %, 91 % et 89 %. Les résistances vasculaires pulmonaires et la distance parcourue au test de

marche de 6 minutes en préopératoire étaient associées, en analyse univariée, à la mortalité hospitalière et à 1 an [19]. Enfin, les symptômes (classe NYHA et test de marche) et l'hémodynamique étaient significativement améliorés en postopératoire [19].

Près de 40 % des patients ne sont pas opérables, soit en raison d'une trop grande distalité des lésions obstructives, soit en raison de comorbidités importantes [20]. Les résultats de petites études en ouvert suggèrent que des traitements anti-hypertenseurs pulmonaires (époprosténol, bosentan, sildénafil...) pourraient avoir un effet bénéfique. Ces traitements ciblent la dysfonction endothéliale pulmonaire et agissent sur la part de remodelage vasculaire pulmonaire. À ce jour, deux essais randomisés contrôlés ont évalué l'efficacité et la tolérance de ces traitements. L'étude BENEFIT a inclus 157 patients avec une HTPPE inopérable ou persistante après chirurgie [21]. Ils étaient randomisés pour recevoir pendant 16 semaines un placebo ou du bosentan. Le critère principal de jugement était la modification des résistances vasculaires pulmonaires (RVP) et de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6'). Une baisse significative des RVP était observée sous bosentan (effet traitement -24,1 %, IC95 % : -31,5 à -16 %, $p < 0,0001$) mais aucun effet significatif sur le TM6' n'était observé (effet du traitement : + 2,2 m, IC95 % : -22,5 à + 26,8 m, $p = 0,54$). Récemment, l'étude CHEST-1 a inclus 261 patients avec une

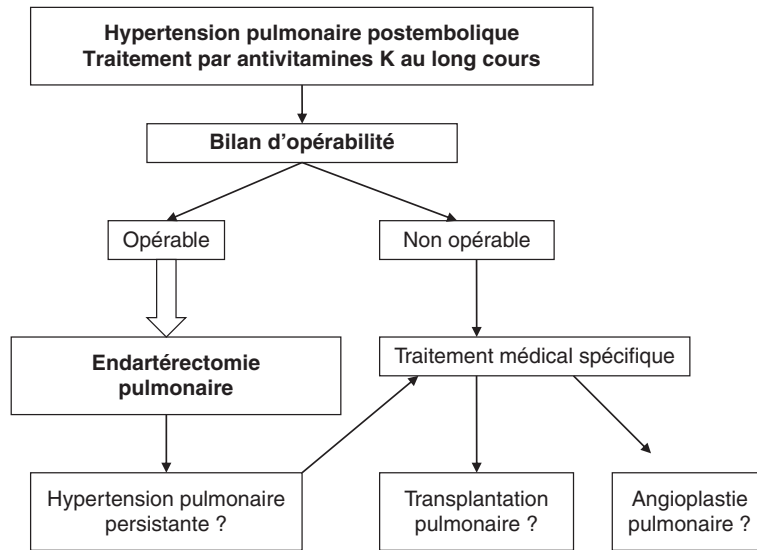


Fig. 13.2 Algorithme de prise en charge thérapeutique d'un patient avec une hypertension pulmonaire post-embolique confirmée.

Source : figure adaptée de Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62 : D92–9.

HTPPE inopérable ou persistante après endartérectomie qui étaient randomisés en double aveugle pour recevoir du riociguat, un stimulateur de la guanylate soluble impliquée dans la synthèse du second messager du monoxyde d'azote le GMPc, ou un placebo [22]. Après 16 semaines, la distance parcourue au TM6' était significativement améliorée (+46 m, IC95 % : 25 à 67 m, $p < 0,001$), il en était de même pour la classe fonctionnelle NYHA et l'hémodynamique (RVP). Ces effets se maintenaient dans l'étude d'extension en ouvert. Enfin, la molécule était bien tolérée. Il s'agit du seul traitement ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Le traitement médical antihypertenseur pulmonaire a été évalué chez les patients inopérables ou avec une HTPPE persistante malgré la chirurgie. Son utilisation en préopératoire chez des patients opérables mais graves sur le plan hémodynamique n'a pas été évaluée et reste discutée [16, 23]. Elle risque de retarder la chirurgie; enfin, son utilisation augmentait le risque de mortalité hospitalière postopératoire [19].

L'angioplastie pulmonaire est une nouvelle technique réalisée au cours d'un cathétérisme cardiaque droit qui permet de dilater les artères pulmonaires et d'en améliorer la circulation. Elle nécessite plusieurs interventions dont les risques les plus sévères sont la rupture de l'artère pulmonaire et l'œdème de reperfusion [24]. À ce jour, cette technique a été évaluée chez quelques centaines de patients par des équipes essentiellement japonaises n'ayant pas toujours accès à la chirurgie [24, 25]. Les résultats publiés sont prometteurs sur le plan fonctionnel et hémodynamique mais la place de cette technique demeure incertaine. Elle ne doit en aucun cas se substituer à la chirurgie qui demeure le traitement de référence. Elle peut se discuter en complément du traitement médical chez des patients inopérables et nécessite dans tous les cas une évaluation rigoureuse dans des centres hautement spécialisés [16].

En cas d'échec du traitement médical, la transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire demeure la seule alter-

native chez les patients jeunes (<60 ans) sans comorbidités importantes.

Conclusion

L'HTPPE est une affection sévère, probablement sous-diagnostiquée, dont l'incidence et la prévalence ne sont pas bien connues. Sa prise en charge thérapeutique s'est considérablement améliorée ces dernières années grâce au développement de l'endartérectomie pulmonaire qui représente le traitement de référence et la seule option curative. Le riociguat est le seul anti-hypertenseur pulmonaire ayant démontré son efficacité dans cette indication et représente une alternative chez les patients inopérables. Enfin, l'angioplastie pulmonaire est une nouvelle technique prometteuse qui nécessite une évaluation rigoureuse chez certains malades inopérables évalués dans des centres hautement spécialisés.

Références

- [1] Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183 : 1605–13.
- [2] Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost 2014; 112.
- [3] Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004; 350 : 2257–64.
- [4] Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation 2006; 113 : 2011–20.
- [5] Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. Chest 1982; 81 : 151–8.
- [6] Nijkeuter M, Hovens MM, Davidson BL, et al. Resolution of thromboemboli in patients with acute pulmonary embolism : a systematic review. Chest 2006; 129 : 192–7.

- [7] Sanchez O, Helley D, Couchon S, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism : risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010; 8 : 1248–55.
- [8] Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15 : 395–9.
- [9] Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2003; 90 : 372–6.
- [10] Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, et al. Fibrin derived from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension is resistant to lysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 : 1270–5.
- [11] Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension : a current understanding. *Eur Respir J* 2013; 41 : 462–8.
- [12] Modarai B, Burnand KG, Humphries J, et al. The role of neovascularisation in the resolution of venous thrombus. *Thromb Haemost* 2005; 93 : 801–9.
- [13] Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 103 : 685–92.
- [14] Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost* 2005; 93 : 512–6.
- [15] Kimura H, Okada O, Tanabe N, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and pulmonary vascular resistance in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 : 319–24.
- [16] Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 : D92–9.
- [17] Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48 : 680–4.
- [18] Jenkins DP, Madani M, Mayer E, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41 : 735–42.
- [19] Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension : results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 141 : 702–10.
- [20] Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) : results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124 : 1973–81.
- [21] Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension : BENEFiT (Bosentan Effects in iNopEerable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52 : 2127–34.
- [22] Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 : 319–29.
- [23] Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension : role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013; 41 : 985–90.
- [24] Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5 : 756–62.
- [25] Inami T, Kataoka M, Ando M, et al. A new era of therapeutic strategies for chronic thromboembolic pulmonary hypertension by two different interventional therapies; pulmonary endarterectomy and percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *PLoS One* 2014; 9 : e94587.

Thromboses veineuses des membres supérieurs

L. Bressollette, P. Lacroix

PLAN DU CHAPITRE

Démarche diagnostique.	147	Traitement.	150
Thromboses veineuses primaires.	148	Conclusion.	150
Thromboses veineuses secondaires.	148		

Si durant longtemps les thromboses veineuses des membres supérieurs ont été considérées comme rares et de pronostic bénin [1], le tableau actuel semble différent. Elles constituent environ 10 % de l'ensemble des thromboses veineuses [2, 3]. Elles sont d'autant plus fréquentes que l'on s'intéresse à une population hospitalière [4] pouvant représenter jusqu'à 30 % du total des thromboses [5]. Leur incidence a augmenté en parallèle avec l'utilisation des voies centrales pour atteindre des chiffres de l'ordre de 0,1 à 4 % [2, 3]. Les taux de récurrence et d'embolie pulmonaire sont plus faibles que pour les membres inférieurs [5, 6]. Dans la littérature, la fréquence des embolies pulmonaires symptomatiques [7] est comprise entre 3 et 12 %, mais celles-ci sont sans doute plus fréquentes. Prandoni et Bernardi [8], lors d'une recherche systématique, décrivaient une association avec une embolie dans 36 % des cas. Dans le registre RIETE [5], le taux à trois mois de décès, de récurrence thrombo-embolique et d'hémorragie était superposable à celui retrouvé en cas de thrombose veineuse des membres inférieurs mais, lors de l'analyse multivariée, le seul facteur associé significatif était la présence d'un cancer. Sur le long terme, certains travaux suggèrent une fréquence variable de maladie post-thrombotique (en moyenne 15 %) [9]. Cette complication serait d'autant plus fréquente que l'on s'adresse à des thromboses dites primaires.

Deux situations peuvent en effet être distinguées :

- la thrombose apparaît en l'absence de matériel endoveineux : elle est considérée comme primaire ;
- la thrombose se constitue alors que le sujet est porteur d'un dispositif intraveineux (cathéter, sonde de stimulateur cardiaque, etc.) : elle est qualifiée de secondaire.

Les antécédents chirurgicaux récents ou thrombotiques seraient sans influence contrairement à ce qui a été décrit pour les thromboses des membres inférieurs.

Démarche diagnostique

La présentation clinique classique adopte la forme d'un œdème douloureux et cyanique du membre supérieur. Secondairement peut apparaître une circulation collatérale au niveau des régions axillaire et pectorale. Contrairement aux membres inférieurs, ces thromboses sont d'emblée proximales. Les symptômes sont plus souvent typiques en cas de thrombose primaire alors que les thromboses secondaires peuvent se constituer à bas bruit. Dans certaines études avec dépistage systématique, près des deux tiers des sujets porteurs de cathéter présentaient une thrombose [10] ; la majorité des sujets avec thrombose sur cathéter [11] ou sonde de stimulateur cardiaque [12] ne présente ni symptôme ni signe.

Constans et al. [13] ont développé un score clinique de probabilité. Les quatre critères inclus dans cet outil sont la présence de matériel endoluminal (1 point), une douleur localisée (1 point), un œdème unilatéral (1 point) et un autre diagnostic plus probable (– 1 point). Lorsque le score était supérieur ou égal à 2, le diagnostic de thrombose était confirmé pour 64 à 70 % des sujets inclus dans différentes cohortes d'étude (voir chapitre 7).

L'intérêt des D-dimères semble très limité, d'autant plus que les sujets présentent fréquemment des pathologies associées à une élévation de ces taux [7].

Les examens ultrasoniques sont utilisés en première intention en cas de suspicion diagnostique. Les études précisant leurs performances dans cette indication sont rares et souvent de qualité méthodologique faible. Di Nisio et al. [14] ont précisé dans une méta-analyse la sensibilité et la spécificité des examens écho-Doppler qui sont respectivement de 97 et 96 %. Malgré tout, ces examens présentent quelques limites par rapport à leur application aux membres inférieurs. La visualisation de la veine subclavière en arrière

des structures osseuses est parfois difficile. Le critère de compressibilité peut être pris en défaut au niveau de veines axillaires et subclavières. En cas de probabilité clinique élevée et examen écho-Doppler négatif, la phlébographie reste l'examen de référence [7, 15] mais est rarement réalisée. Les explorations par scanner ou IRM représentent une alternative dont les performances restent imprécises.

Kleinjan et al. [16] ont proposé un algorithme qui associe évaluation clinique, dosage des D-dimères et exploration ultrasonique. Les sujets avec une probabilité clinique faible et des D-dimères négatifs ne recevaient pas de traitement anticoagulant. Au terme de trois mois, aucun des sujets de ce groupe n'avait présenté de thrombose veineuse, et un était décédé des suites de l'évolution de sa maladie cancéreuse. La population de l'étude était diverse. Elle comportait des sujets hospitalisés ou pris en charge en ambulatoire; 34 % avaient un cancer et 35 % un dispositif intraveineux. Ce travail suggère l'intérêt potentiel des stratégies appliquées dans les suspicions de thromboses veineuses des membres inférieurs.

Thromboses veineuses primaires

Les thromboses primaires constituent environ 20 à 30 % de l'ensemble des thromboses veineuses des membres supérieurs [17]. Elles surviennent plus volontiers chez des sujets jeunes et dont l'IMC est inférieur à 25 kg/m² [2]. La majorité des thromboses veineuses primaires des membres supérieurs sont en rapport avec une anomalie anatomique dans la traversée thoracobrachiale. Il s'agit de thromboses liées à l'effort qui sont induites par des traumatismes répétés de la paroi veineuse lorsque la veine est comprimée durant les mouvements d'abduction du bras. Cette entité a été décrite par Paget [18] et von Schroetter [19]. Elle est évoquée en particulier chez les sujets jeunes, sportifs ou ceux dont la pratique professionnelle requiert des mouvements répétés du bras. Les examens, scanner ou IRM, permettent une analyse tant de l'axe veineux que des structures de voisinage participant à la compression. Si le lien avec les cancers est classique en cas de thrombose sur cathéter, il est aussi retrouvé en l'absence de ces derniers. Dans la série de Girolami et al. [20], les thromboses primaires étaient associées dans 24 % des cas à un cancer occulte. L'association avec une thrombophilie héréditaire est discutée : leur fréquence varie beaucoup suivant les études (11–60 %) sans qu'apparaisse un impact net sur la stratégie thérapeutique [21]. Parmi les autres étiologies, il faut citer la contraception orale et les syndromes d'hyperstimulation ovarienne. Les thromboses associées à ces syndromes se localisent plus volontiers aux membres supérieurs. Certaines thromboses sont idiopathiques.

Thromboses veineuses secondaires

PICC-line

L'utilisation de cathéters centraux à insertion périphérique (PICC pour *peripherally inserted central catheter*, encore appelé PICC-line) a augmenté rapidement dans la pratique médicale pour plusieurs raisons : facilité d'insertion, nombreuses utilisations (administration d'antibiotiques, de chimiothérapie, d'alimentation parentérale et accès vei-

neux), sécurité et coût économique, comparés aux autres cathéters veineux centraux. La spécialisation d'infirmières dans la gestion de ces matériels a rendu leur utilisation pratique et accessible.

Le cathéter est introduit au pli du coude ou au niveau du bras dans la veine basilique et est monté par les veines brachiale, axillaire et subclavière jusqu'à la terminaison de la veine cave supérieure. Il peut être en silicone ou polyuréthane, de diamètre allant de 4,5 ou 6 French et pouvant être à simple, double ou triple voie. Il est posé pour une durée de quelques jours à quelques mois, sans limite théorique. Une chambre implantable est recommandée (avec un abord jugulaire plutôt que subclavier) si la durée prévue est supérieure à trois mois. Ses avantages par rapport à une voie centrale sont l'absence de risque de pneumothorax, de ponction artérielle et l'absence de contre-indication en cas de trouble de l'hémostase, ainsi qu'un confort pour le patient. Ses complications sont représentées par l'occlusion de la lumière du cathéter, l'infection et la thrombose veineuse.

Il est recommandé de poser cette voie veineuse sous échographie afin d'éviter plusieurs ponctions traumatiques et potentiellement thrombogènes et de bien positionner l'extrémité distale du cathéter au niveau de la terminaison de la veine cave supérieure.

En dépit de ces bénéfices, les PICC sont associées à des thromboses veineuses profondes du bras et des embolies pulmonaires [22, 23]. Ces complications augmentent le coût, la morbidité et la mortalité. Le risque thrombo-embolique lié aux différents types PICC est incertain. Les données existantes indiquent de larges variations, allant de moins de 1 % jusqu'à 38,5 % de thrombose veineuse, variations pouvant être expliquées par le type de population étudiée, la méthode de diagnostic, et l'utilisation de mesures de prophylaxie.

Une méta-analyse [24] récente montre que les PICC sont associées à un risque plus élevé de thrombose veineuse profonde que les cathéters veineux centraux, en particulier chez les patients gravement malades ou ceux atteints d'une tumeur maligne, mais avec un taux d'embolie pulmonaire moindre. Une étude récente [25] a montré que le cancer et le calibre de la PICC sont associés au risque de thrombose veineuse. Chez les enfants, le caractère thrombogène des PICC est également retrouvé, sans différence avec les cathéters tunnellisés [26].

Comme pour les autres types de cathéter, la prophylaxie de la thrombose veineuse profonde ne semble pas efficace. Les dernières recommandations de l'*International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH), spécifiques des patients cancéreux [27], et de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) [28], applicables à la population générale, n'émettent pas d'avis sur l'emploi ou non de PICC.

Chambres implantables

Les indications de ces voies veineuses sont les mêmes que celles des PICC. La seule différence vient de la durée prévisionnelle de l'abord veineux de plus de trois mois. Les chambres implantables sont essentiellement utilisées chez les patients cancéreux, chez qui la complication majeure est la thrombose, du fait de la multiplicité des facteurs de risque thrombogène. L'incidence de ces thromboses veineuses symptomatiques sur les chambres implantées dans le

territoire cave supérieur en position jugulaire ou subclavière varie de 0,3 à 28 % et s'élève 27–66 % en cas de recherche systématique. Elles peuvent se compliquer d'embolie pulmonaire, augmentent la durée d'hospitalisation, peuvent être douloureuses et réduisent le capital veineux de ces patients. Contrairement aux thromboses veineuses des membres inférieurs, le type de cancer et le degré d'extension ne semblent pas jouer de rôle dans la survenue de ces thromboses. La mutation du facteur V semble jouer un rôle favorisant. Les facteurs favorisants sont présentés dans le [tableau 14.1](#).

Les résultats concordants des études soulignent le caractère moins thrombogène de certaines techniques de pose des cathéters centraux :

- extrémité du cathéter au niveau de la jonction oreillette droite-veine cave supérieure;
 - insertion du cathéter du côté droit.
- À l'inverse sont plus thrombogènes :
- le nombre de ponctions supérieure à deux et la durée de pose supérieure à 25 minutes;
 - une masse médiastinale de plus de 6 cm contre-indiquant la pose de cathéter dans le territoire cave supérieur;
 - le positionnement du cathéter au niveau fémoral.

Lorsque l'on parle de thrombose sur chambre implantable, il faut distinguer plusieurs entités :

- la dysfonction de cathéter sans thrombose veineuse associée;
- le manchon de fibrine autour du cathéter sans thrombose veineuse ([fig. 14.1](#) et [14.2](#));
- la thrombose veineuse obstructive ([fig. 14.3](#)).

La prévention des thromboses sur cathéter veineux central reste non consensuelle en France comme en Europe. En prophylaxie primaire, les recommandations de l'ACCP [29] ne prônent plus l'emploi systématique d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM), d'héparine non fractionnée (grade 2B) ou de warfarine (grade 2C) pour les patients porteurs d'un cathéter veineux central.

Les recommandations du GFTC (Groupe francophone thrombose et cancer) sont les suivantes :

- l'utilisation d'anticoagulants n'est pas recommandée dans la prophylaxie de la thrombose veineuse sur cathéter

Tableau 14.1 Facteurs à prendre en compte dans l'évaluation du risque de thromboses des chambres implantables (d'après P. Debourdeau, protocole CAVECCAS) [27].

Facteurs de risque liés au cathéter	Facteurs de risque liés au patient
Structure chimique du cathéter	Taux élevé de plaquettes
Cathéter double ou triple lumière	Activation de la coagulation par cancer
Position distale du cathéter	Antithrombine
Côté de pose du cathéter	Mutation du facteur V Leiden
Durée de pose prolongée	Mutation G 20201 facteur II
Insertion préalable d'un autre cathéter	
Infection du cathéter	

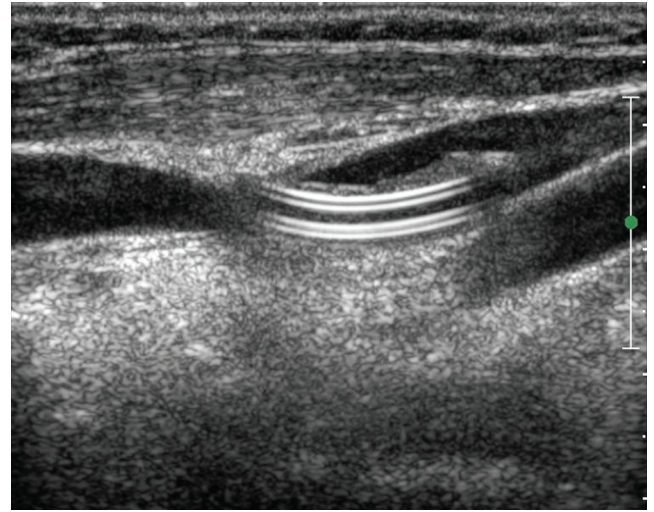


Fig. 14.1 Manchon sur cathéter subclavier de chambre implantable (coupe longitudinale).

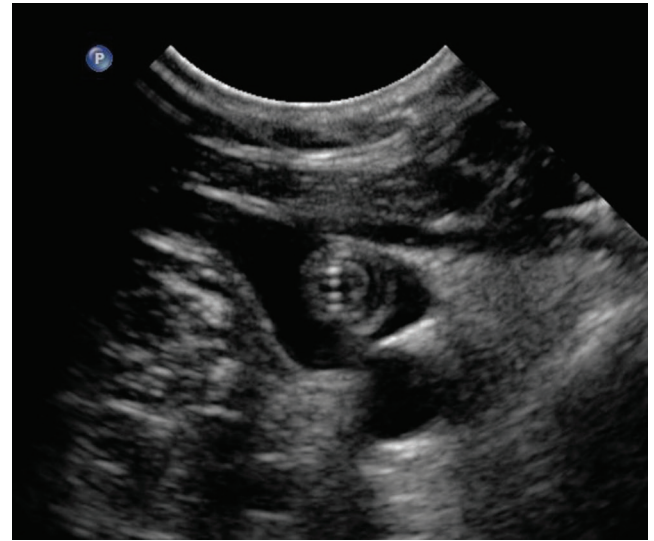


Fig. 14.2 Manchon sur cathéter jugulaire de chambre implantable (coupe transversale).

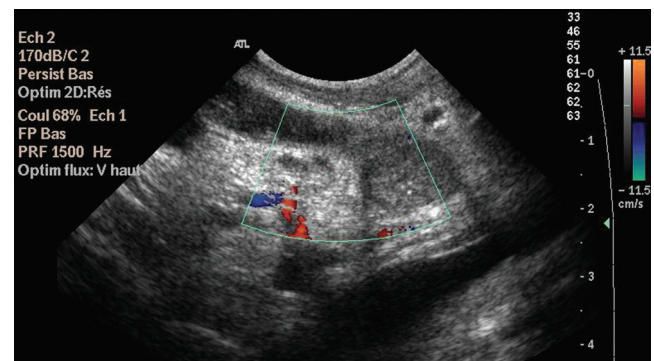


Fig. 14.3 Thrombose veineuse jugulaire sur chambre implantable.

central (grade 1A) du fait du risque hémorragique avec les anticoagulants ;

- le cathéter doit être inséré du côté droit, dans la veine jugulaire, et l'extrémité distale du cathéter doit se situer à la jonction veine cave supérieure-oreillette droite (grade 1A).

Les autres dispositifs intraveineux centraux

Bien que rares, avec des incidences variables selon le mode de pose et le type de matériel, des thromboses veineuses peuvent se voir après pose de pacemaker ou défibrillateur, dans les mois voire les années qui suivent l'implantation [30]. En cas de thrombose, la durée du traitement anticoagulant recommandée, par extension à partir des thromboses sur chambre implantable, est de six mois.

Enfin, il est à noter que la pose de filtre cave dans la veine cave supérieure expose à de nombreuses complications (tamponnade, perforation aortique, pneumothorax) dont des thromboses veineuses, pouvant se compliquer d'embolie pulmonaire. Leur utilisation est déconseillée [31].

Traitement

En cas de thrombose sur cathéter le retrait systématique du matériel n'est pas recommandé. Cette décision prendra en compte plusieurs facteurs dont le caractère fonctionnel du matériel et la nécessité d'utilisation sur le moyen terme. Le matériel est généralement retiré en cas d'infection, de contre-indication au traitement anticoagulant, de dysfonction, de persistance des symptômes malgré une anticoagulation correctement conduite ou lorsque le dispositif n'est plus utile [32]. Les recommandations de l'ACCP 2012 [29] préconisent en cas de thrombose sur cathéter (sans faire de distinction entre cathéter veineux central et PICC) de laisser le cathéter en place s'il est perméable et nécessaire (grade 2C).

Les autres moyens de prise en charge de ces thromboses veineuses intègrent l'anticoagulation, la thrombolyse, les techniques endoveineuses et la chirurgie.

La plupart des études ont été conduites avec les HBPM avec un relais par antivitamines K [7]. En cas de cancer, le traitement par HBPM est poursuivi. On ne dispose pas actuellement de données sur les anticoagulants oraux directs dans cette indication. La durée du traitement est habituellement de trois mois mais ce dernier peut être poursuivi en cas de cancer ou de nécessité de maintien du matériel lors des thromboses sur cathéter [7]. Si le cathéter est enlevé, la durée du traitement anticoagulant est de trois mois, qu'il y ait cancer (grade 2C) ou non (grade 1B) ; s'il est laissé en place, le traitement est poursuivi tant que le cathéter est en place (plutôt que d'arrêter le traitement au bout de trois mois) qu'il y ait cancer (grade 1C) ou non (grade 2C) (ACCP 2012 [29]).

En cas de thrombose lors d'un syndrome de la traversée thoracobrahiale non corrigé chirurgicalement, associé à la persistance d'une compression sévère, le maintien du traitement peut être discuté [33].

Le recours aux thrombolytiques pourrait être envisagé, pour certains auteurs, chez les sujets dont la thrombose est récente, avec un retentissement fonctionnel et qui pré-

sentent un faible risque de complication hémorragique [32]. Même si les taux de recanalisation semblent supérieurs avec les thrombolytiques, on ne dispose pas de données prouvant une supériorité vis-à-vis du risque d'embolie pulmonaire, de récurrence de thrombose ou sur les manifestations d'un syndrome post-thrombotique [32]. Comme pour les thrombolytiques, il n'existe pas de consensus quant à l'utilisation des techniques endoveineuses. Elles sont le plus souvent envisagées en cas de retentissement fonctionnel persistant malgré un traitement anticoagulant bien conduit [32]. La mise en place de stent n'est pas recommandée car associée à un taux élevé de rupture et de récurrence [7, 32].

Les procédures chirurgicales ont pour objectif de corriger la compression extrinsèque en cas de thrombose dans un contexte de syndrome de la traversée thoracobrahiale. Elles associent la résection de la première côte à des sections ligamentaires, musculaires et des veinolyses. Les indications sont limitées aux sujets avec manifestations fonctionnelles persistantes. L'analyse des études est difficile car la plupart sont des séries de cas [7, 32].

Conclusion

Les thromboses veineuses des membres supérieurs constituent une pathologie relativement mésestimée. Leur prévalence croissante est en lien avec les cancers et expliquée en grande partie par l'utilisation des voies centrales. Le contrôle de cette pathologie pourrait bénéficier tant de l'application des mesures de bonnes pratiques que d'études dédiées.

Références

- [1] Lindblad B, Tengborn L, Bergqvist D. Deep vein thrombosis of the axillary-subclavian veins : epidemiologic data, effects of different types of treatment and late sequelae. *Eur J Vasc Surg* 1988 ; 2 : 161-5.
- [2] Joffe HV, Kucher N, Tapson VF, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis : a prospective registry of 592 patients. *Circulation* 2004 ; 110 : 1605-11.
- [3] Isma N, Svensson PJ, Gottsäter A, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in the population-based Malmö thrombophilia study (MATS) : epidemiology, risk factors, recurrence risk, and mortality. *Thromb Res* 2010 ; 125 : e335-8.
- [4] Lamontagne F, McIntyre L, Dodek P, et al. Nonleg venous thrombosis in critically ill adults. A Nested Prospective Cohort Study. *JAMA Intern Med* 2014 ; 174 : 689-96.
- [5] Munoz FJ, Mismetti P, Poggio R, et al. Clinical outcome of patients with upper extremity deep vein thrombosis : results from the RIETE Registry. *Chest* 2008 ; 133 : 143-8.
- [6] Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. Upper extremity deep vein thrombosis : a community-based perspective. *Am J Med* 2007 ; 120 : 678-84.
- [7] Grant JD, Stevens SM, Woller SC, et al. Diagnosis and management of upper extremity deep-vein thrombosis in adults. *Thromb Haemost* 2012 ; 108 : 1097-108.
- [8] Prandoni P, Bernardi E. Upper extremity deep vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999 ; 4 : 222-6.
- [9] Elman EE, Kahn SR. The post-thrombotic syndrome after upper extremity deep venous thrombosis in adults : a systematic review. *Thromb Res* 2006 ; 117 : 609-14.
- [10] Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 3665-75.

- [11] Akl EA, Kamath G, Yosucio V, et al. Thromboprophylaxis for patients with cancer and central venous catheters : a systematic review and a meta-analysis. *Cancer* 2008 ; 112 : 2483–92.
- [12] van Rooden CJ, Molhoek SG, Rosendaal FR, et al. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004 ; 15 : 1258–62.
- [13] Constans J, Salmi LR, Sevestre-Pietri MA, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2008 ; 99 : 202–7.
- [14] Di Nisio M, Van Sluis GL, Bossuyt PM, et al. Accuracy of diagnostic tests for clinically suspected upper extremity deep vein thrombosis : a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 684–92.
- [15] Mai C, Hunt D. Upper-extremity deep venous thrombosis : a review. *Am J Med* 2011 ; 124 : 402–7.
- [16] Kleinjan A, Di Nisio M, Beyer-Westendorf J, et al. Safety and feasibility of a diagnostic algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and ultrasonography for suspected upper extremity deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2014 ; 160 : 451–7.
- [17] Hingorani A, Ascher E, Lorenson E, et al. Upper extremity deep venous thrombosis and its impact on morbidity and mortality rates in a hospital-based population. *J Vasc Surg* 1997 ; 26 : 853–60.
- [18] Paget J. Clinical lectures and essays. Longmen Green and Co ; 1875.
- [19] von Schroetter L. Erkrankungen der Gefäße. In : Nathnagel Handbuch der Pathologie und Therapie, Anonymous. Wien, Holder ; 1884.
- [20] Girolami A, Prandoni P, Zanon E, et al. Venous thromboses of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999 ; 10 : 455–7.
- [21] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE Disease : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141(2 Suppl) : e419S–494S.
- [22] Allen AW, Megargell JL, Brown DB, et al. Venous thrombosis associated with the placement of peripherally inserted central catheters. *J Vasc Interv Radiol* 2000 ; 11 : 1309–14.
- [23] Liem TK, Yanit KE, Moseley SE, et al. Peripherally inserted central catheter usage patterns and associated symptomatic upper extremity venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2012 ; 55 : 761–7.
- [24] Chopra V, Anand S, Hickner A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013 ; 382 : 311–25.
- [25] Chopra V, Ratz D, Kuhn L, et al. Peripherally inserted central catheter-related deep vein thrombosis : contemporary patterns and predictors. *J Thromb Haemost* 2014 ; 12 : 847–54.
- [26] Kanin M, Young G. Incidence of thrombosis in children with tunneled central venous access devices versus peripherally inserted central catheters (PICCs). *Thromb Res* 2013 ; 132 : 527–30.
- [27] Debourdeau P, Farge D, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013 ; 11 : 71–80.
- [28] Kahn S, Lim W, Dunn A, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141(Suppl) : e195S–226S.
- [29] Antithrombotic therapy for VTE disease : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 : e419S–94S.
- [30] Mandal S, Pande A, Mandal D, et al. Permanent pacemaker-related upper extremity deep vein thrombosis : a series of 20 cases. *PACE* 2012 ; 35 : 1194–8.
- [31] Owens CA, Bui JT, Knuttinen MG, et al. Pulmonary embolism from upper extremity deep vein thrombosis and the role of superior vena cava filters : a review of the literature. *J Vasc Interv Radiol* 2010 ; 21 : 779–87.
- [32] Kucher N. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 861–9.
- [33] Baglin T, Bauer K, Douketis J, et al. Duration of anticoagulant therapy after a first episode of unprovoked pulmonary embolus or deep vein thrombosis : guidance from the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. *J Thromb Haemost* 2012 ; 10 : 698–702.

Syndrome cave supérieur

M.-A. Sevestre

PLAN DU CHAPITRE

Anatomie et physiopathologie	153	Diagnostic	153
Étiologies	153	Traitement	154
Clinique	153	Conclusion	155

Le syndrome cave supérieur survient en cas d'obstacle à la circulation veineuse cave supérieure qu'il soit par obstruction veineuse ou par compression extrinsèque. Cet obstacle induit une augmentation de la pression veineuse, responsable des signes cliniques. Malgré une présentation clinique bruyante, le pronostic vital est rarement engagé à court terme. L'imagerie permettra le diagnostic lésionnel et le choix du traitement qui dépendra de la tolérance clinique et de l'étiologie de l'obstacle. Les procédés de recanalisation veineuse ont modifié les possibilités thérapeutiques pour ces patients. Toutefois, peu d'essais randomisés ont évalué les différentes options possibles.

Anatomie et physiopathologie

La veine cave supérieure (VCS) draine le sang veineux de la tête, des membres supérieurs, du cou et de la partie supérieure du thorax vers le cœur. Cela représente environ un tiers du retour veineux total. Les veines jugulaires internes rejoignent les veines subclavières droite et gauche ensemble drainées par le tronc innominé à gauche et par le tronc veineux brachio-céphalique droit pour former la VCS dont le trajet assez court (8 cm environ) est en partie intrapéricardique. Auparavant, la VCS reçoit la veine azygos. En cas d'obstacle cave supérieur, il existe une hyperpression d'amont qui met en jeu un système d'anastomoses via la veine azygos et les veines thoraciques internes et superficielles, voire par les veines bronchiques (fig. 15.1). Le développement de ces collatérales dépend de la rapidité d'installation de l'obstacle et de sa localisation.

Compte tenu de la faible épaisseur de la paroi veineuse et de sa compressibilité supérieure à celle de l'aorte ou de la trachée, ainsi que de la faible pression veineuse, le système veineux cave supérieur est le premier comprimé en cas d'hyperpression thoracique supérieure. En cas d'obstacle cave supérieur, les veines collatérales se dilatent et sont mises en jeu, et la pression veineuse diminue progressivement au cours du temps. La création d'un troisième secteur doit être redoutée au moment des manœuvres de réanimation.

Étiologies

Initialement décrit en 1757 du fait d'un anévrisme infectieux de l'aorte thoracique par Hunter [1], le syndrome cave supérieur a une étiologie dominée par les cancers dans plus de 90 % des cas [2, 3]. L'étiologie infectieuse, tuberculeuse ou syphilitique est devenue anecdotique depuis l'utilisation des antibiotiques. Il faut séparer les syndromes caves supérieurs en rapport avec une compression extrinsèque des thromboses de la VCS. Sur le plan étiologique, on distingue :

- les étiologies malignes (en particulier les cancers bronchiques et les lymphomes malins non hodgkiniens) ;
- les autres causes : thromboses de la veine cave supérieure (sondes endocavitaires, cathéters de perfusion), médiastinite fibrosante, infections (tuberculose, actinomycose, aspergillose, etc.), plus rares (maladie de Behçet, anévrismes, post-radiothérapie).

Clinique

Les signes cliniques résultent principalement de l'œdème facial, laryngé ou cérébral, et de l'hyperpression veineuse. Les symptômes trouvés sont des céphalées, un « malaise » aux changements de position (antéflexion), une dyspnée, une voix rauque, un stridor, une toux sèche. Les signes physiques sont :

- un œdème de la face, du cou, des paupières, de la partie supérieure du thorax et des bras (œdème dit en pèlerine) ;
- une cyanose ;
- une dilatation veineuse superficielle thoracique, cervicale et des membres supérieurs ;
- une confusion, un coma.

Diagnostic

En présence d'un syndrome cave supérieur, les examens recherchent une compression de la VCS. La radiographie simple du thorax peut visualiser une masse médiastinale.

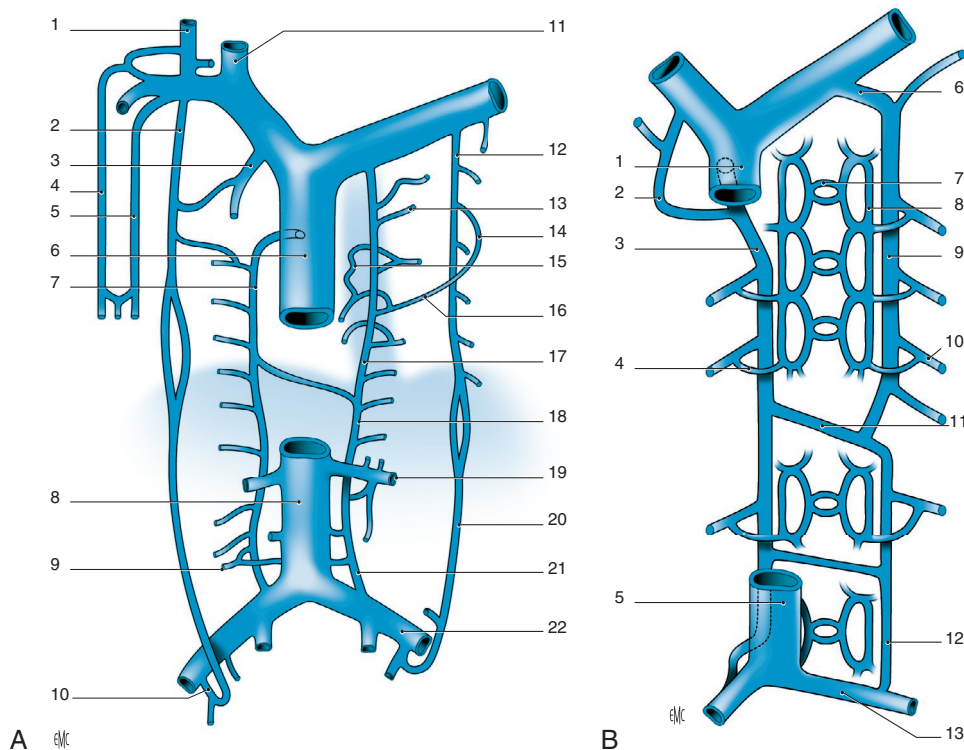


Fig. 15.1 a. Système d'anastomoses entre les troncs veineux brachio-céphaliques et système azygos. 1. Veine jugulaire interne; 2. veine mammaire externe; 3. veine mammaire interne droite; 4. veine céphalique; 5. veine basilique; 6. veine cave supérieure; 7. veine grande azygos; 8. veine cave inférieure; 9. veine lymphatique; 10. crosse de la veine saphène interne; 11. veine jugulaire interne; 12. veine mammaire interne gauche; 13. veine intercostale postérieure; 14. veine intercostale antérieure; 15. veine œsophagienne; 16. veine intercostale postérieure; 17. veine hémiazygos accessoire; 18. veine hémiazygos; 19. veine rénale gauche; 20. veine épigastrique; 21. veine lombaire ascendante; 22. veine sous-cutanée abdominale.

b. Système d'anastomose postérieur du tronc entre le système azygos et la colonne des plexus rachidiens. 1. Veine cave supérieure; 2. veine intercostale supérieure droite; 3. veine grande azygos; 4. Veine intervertébrale; 5. veine cave inférieure; 6. veine intercostale supérieure gauche; 7. anneau veineux intervertébral; 8. plexus veineux rachidien; 9. veine hémiazygos accessoire; 10. veine intercostale postérieure; 11. veine hémiazygos; 12. veine lombaire ascendante; 13. veine iliaque commune. Source : EMC

L'écho-Doppler peut montrer une thrombose des veines jugulaires internes ou subclavières. L'analyse de la VCS à l'écho-Doppler est plus difficile. Il permet de mettre en évidence des signes indirects comme la dilatation des veines en amont, la diminution ou l'abolition de la modulation respiratoire. Le sens de circulation de veines collatérales comme la veine thoracique interne peut orienter mais c'est au mieux le scanner avec injection ou l'angio-IRM qui visualisent la VCS et les structures de voisinage. Ces examens précisent la présence d'une thrombose veineuse, les voies de dérivation, l'existence d'une tumeur ou d'adénopathies et l'accessibilité de la tumeur pour un prélèvement tissulaire.

L'angioscanner avec injection de 120 mL de produit de contraste dure environ 25 à 30 secondes d'acquisition. Une ponction bibrachiale permet une meilleure opacification en cas d'occlusion veineuse bilatérale. Une acquisition hélicoïdale autorise une reconstruction multiplanar. L'étude des vaisseaux permet de différencier le thrombus d'une compression tumorale. La localisation et l'analyse de l'extension des thrombi sont possibles.

L'**angiographie** ou **cavographie** (fig. 15.2) est réalisée si un doute diagnostique persiste ou lorsqu'une indication de recanalisation est posée. Celle-ci dépend de la tolérance clinique du syndrome cave supérieur et de son étiologie.

L'angiographie est réalisée sous anesthésie locale. La voie d'abord est fonction de la procédure envisagée. La mise en place d'une endoprothèse, une angioplastie et une thrombolyse locale peuvent être effectuées dans le même temps (fig. 15.3).

Traitement

La prise en charge thérapeutique doit tenir compte de la présentation clinique. Si les symptômes sont importants, on s'oriente d'emblée vers une cavographie avec mise en place d'une endoprothèse. En présence d'une thrombose veineuse, on discutera la thrombolyse. Au mieux la décision thérapeutique doit être multidisciplinaire. En présence de confusion, il faut éliminer des métastases cérébrales.

La mise en place d'une endoprothèse ne doit plus être réservée aux récives, car au cours de la prise en charge

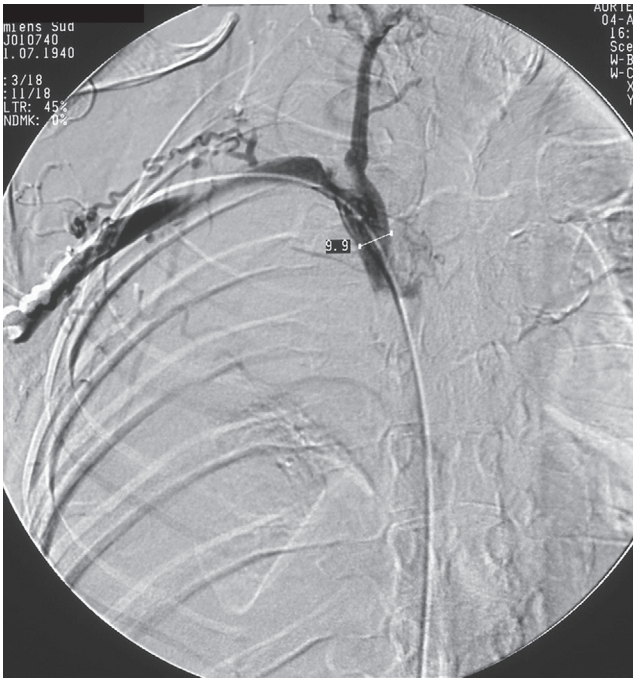


Fig. 15.2 Cavographie montrant l'occlusion de la veine cave supérieure.



Fig. 15.3 Contrôle angiographique après la mise en place d'une endoprothèse avec perméabilité de la veine cave supérieure.

initiale elle améliore considérablement la qualité de vie des patients. Même si le pronostic est sombre, une amélioration de la qualité de vie des derniers mois au prix d'une procédure ambulatoire doit être proposée [4]. Il est en général préférable de choisir de recanaliser un seul côté pour diminuer le taux de complications. La veine est cathétérisée avec un guide hydrophile qui est remplacé par un guide rigide. Il permet la mise en place d'une endoprothèse métallique auto-expansible type Wallstent™. Selon le résultat, une angioplastie peut être réalisée. Le taux de complications varie entre 4 et 28 % selon les séries mais se situe autour de 10 % [5]. Ces complications sont sérieuses et doivent faire l'objet d'une explication au patient : tamponnade, embolie pulmonaire, migration du filtre.

Après la procédure, un traitement par héparine est initié, associé parfois à un traitement anti-agrégant plaquettaire si une endoprothèse est placée. Ce schéma est empirique. Il majore le risque de saignement et doit être évalué souvent s'il est prescrit.

Les autres traitements correspondent au traitement de la maladie sous-jacente : irradiation, chimiothérapie, corticoïdes en cas de maladie de Hodgkin, par exemple. Un traitement anticoagulant de six mois par héparine de bas poids moléculaire en cas de thrombose et cancer est habituellement la règle.

Conclusion

Le traitement du syndrome cave supérieur a beaucoup changé au cours des vingt dernières années car les techniques de recanalisation veineuse améliorent les symptômes et donc la qualité de vie de ces patients souvent diagnostiqués en phase palliative. Pour ce qui est des autres étiologies, le traitement doit être celui de la cause et guidé par la symptomatologie. Des essais randomisés sont nécessaires afin de connaître la meilleure prise en charge de ces patients. Une approche multidisciplinaire est souhaitable.

Références

- [1] Hunter W. History of aneurysm of the aorta with some remarks on aneurysm in general. *Med Obser Inq* 1757; 1 : 323–57.
- [2] Parish JM, Marschke RF, Dines DE, et al. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981; 56 : 407–13.
- [3] Rice TW, Rodriguez RM, Light RW. The superior vena cava syndrome : clinical characteristics and evolving etiology. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85 : 37–42.
- [4] Lanciego C, Pangua C, Chacon JI, et al. Endovascular stenting as the first step in the overall management of malignant superior vena cava syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193 : 549–58.
- [5] Nguyen NP, Borok TL, Welsh J, et al. Safety and effectiveness of vascular endoprosthesis for malignant superior vena cava syndrome. *Thorax* 2009; 64 : 174–8.

Thromboses splanchniques

J. Bissonnette, D.-C. Valla

PLAN DU CHAPITRE

Thromboses porto-mésentériques	157	Syndrome de Budd-Chiari	159
--	-----	-----------------------------------	-----

Les veines splanchniques comprennent le système de la veine porte d'une part, le système des veines hépatiques et de la partie terminale de la veine cave inférieure d'autre part. Les questions que la thrombose pose pour ces deux territoires seront abordées séparément. Les aspects spécifiques de la thrombose de la veine porte au cours de la cirrhose seront également discutés de façon indépendante.

Thromboses porto-mésentériques

Causes

Le diagnostic d'une thrombose de la veine porte doit faire rechercher la présence d'un facteur prothrombotique local ou général (tableau 16.1). Les **facteurs locaux** les plus fréquents sont une néoplasie abdominale et un état inflammatoire aigu. Ils sont habituellement repérés par l'examen d'imagerie ayant mené au diagnostic de thrombose de la veine porte. Parmi les interventions chirurgicales abdominales, la splénectomie

est associée au risque le plus élevé de thrombose des veines du système porte. Une tomодensitométrie abdominopelvienne avec injection de produit de contraste vasculaire est l'examen le plus approprié pour chercher ces facteurs locaux. La cirrhose est un facteur de risque majeur de thrombose de la veine porte. Cette entité sera abordée plus tard.

Les **facteurs généraux** correspondent à un état prothrombotique qui peut être héréditaire ou acquis. Un facteur général est retrouvé dans plus de 80 % des thromboses de la veine porte sans cause locale. La présence d'un facteur déjà connu ne devrait pas faire surseoir à une recherche systématique d'autres causes. En effet, deux états prothrombotiques se combinent dans près de la moitié des cas de thrombose de la veine porte. Un facteur prothrombotique systémique est également présent dans un tiers des cas où un facteur local a été mis en évidence [1].

Thrombose récente de la veine porte

Manifestations cliniques

Bien qu'elle puisse être asymptomatique, la thrombose de la veine porte de constitution récente se traduit habituellement par des douleurs abdominales d'intensité variable. Même en l'absence d'infection bactérienne, un syndrome inflammatoire, incluant une fièvre, est très fréquent. La forme clinique la plus grave est l'infarctus mésentérique, correspondant à une atteinte étendue de la veine mésentérique supérieure. L'infarctus mésentérique cause habituellement des douleurs intenses et prolongées avec rectorragies et acidose lactique. Certains cas de thrombose de la veine porte sont associés à une infection bactérienne du thrombus dénommée pyléphlébite. Ils s'accompagnent d'une fièvre avec frissons et d'une septicémie.

L'échographie avec étude Doppler permet de visualiser la perméabilité de la veine porte et d'étudier son flux. Les affluents de la veine porte ne sont habituellement pas vus à cause des interpositions gazeuses digestives. L'expérience de l'opérateur est un déterminant majeur de la performance diagnostique de l'échographie. La tomодensitométrie sans injection de produit de contraste vasculaire a l'avantage de permettre de dater la constitution du thrombus de moins de 2 ou 3 semaines lorsqu'il est visible sous forme de matériel

Tableau 16.1 Causes locales et générales de thromboses splanchniques.

Causes locales	Causes générales
Pancréatite	Héréditaires :
Cholécystite	– déficit en protéine C
Cholangite	– déficit en protéine S
Diverticulite	– déficit en antithrombine
Appendicite	– résistance à la protéine C activée (facteur V Leiden)
Ulcère duodénal	– mutation du gène de la prothrombine
Cathétérisme de la veine ombilicale (chez le nouveau-né)	Acquises :
	– syndrome myéloprolifératif
	– syndrome des antiphospholipides
Cirrhose	– contraceptifs oraux
	– grossesse
Néoplasie intra-abdominale	– maladie de Behçet
	– hémoglobinurie paroxystique nocturne
Chirurgie abdominale avec traumatisme du réseau porte	– maladie cœliaque

spontanément hyperdense. La tomodensitométrie avec injection de produit de contraste est l'examen le plus performant. Elle met en évidence l'absence de rehaussement de la partie obstruée du vaisseau en phase veineuse, permet de rechercher un facteur local et d'évaluer le retentissement ischémique sur le tube digestif (fig. 16.1). En cas de thrombose isolée d'une branche de la veine porte, le parenchyme correspondant prend un aspect hyper-rehaussé à la phase artérielle.

Traitement

L'anticoagulation est le traitement de choix des obstructions récentes de la veine porte. Son objectif est de recanaliser le vaisseau occlus. À court terme, ceci vise à éviter l'ischémie intestinale. À long terme, la recanalisation permet d'éviter les conséquences d'une obstruction chronique qui sont discutées plus bas. Une thrombose de la veine splénique, la présence d'ascite au moment du diagnostic et un délai avant l'initiation du traitement ont été identifiés comme prédisant une absence de recanalisation [2]. La thrombolyse locale permet d'obtenir une recanalisation rapide, mais au prix d'un taux inacceptable d'accidents hémorragiques. En cas de suspicion de souffrance ischémique de l'intestin grêle, une laparotomie exploratrice est recommandée pour résection des segments dévitalisés. Une mise en œuvre rapide des traitements spécifiques des états prothrombotiques associés (tels qu'un syndrome myéloprolifératif) est également recommandée.

La durée du traitement anticoagulant doit être discutée sur une base individuelle. Il n'existe pas d'études de qualité guidant cette décision. La durée minimale du traitement est habituellement de 3 à 6 mois. Les éléments en faveur d'une anticoagulation au long terme sont : un état prothrombotique à haut risque, une atteinte de la veine mésentérique supérieure et un antécédent d'infarctus mésentérique.

Thrombose chronique de la veine porte

Dès les premiers jours après une occlusion du tronc porte, un réseau de collatérales porto-portes se forme autour du vaisseau obstrué. Ce réseau plus ou moins dense de vaisseaux serpiginieux constitue le cavernome portal. Au mieux, il ne

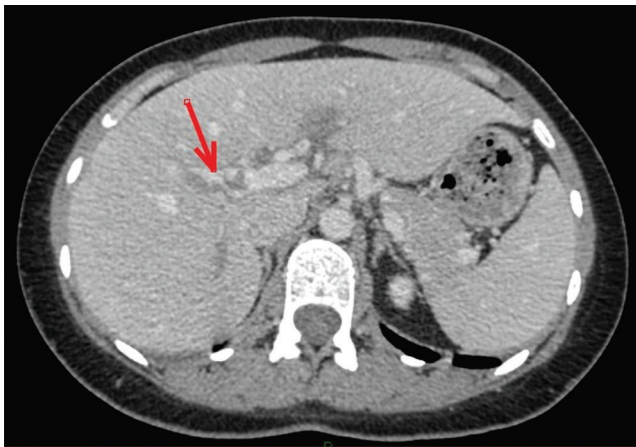


Fig. 16.1 Tomodensitométrie abdominopelvienne à la phase portale démontrant un défaut de rehaussement de la branche droite de la veine porte (flèche), compatible avec une thrombose.

décomprime que partiellement le lit vasculaire en amont de la thrombose. Le nombre et la taille de ces vaisseaux varient considérablement d'un patient à l'autre. Ce réseau peut être pris à tort pour une tumeur hilare. Une collatérale de fort calibre peut être prise à tort pour la veine porte.

Deux des conséquences cliniques les plus fréquentes peuvent alors apparaître : une hypertension portale caractérisée par la présence de varices ou une obstruction du drainage biliaire par une des veines du cavernome appelée cholangiopathie ou biliopathie portale [3]. L'hypertension portale associée au cavernome se traduit habituellement par la présence de collatérales porto-systémiques comme les varices œsophagiennes ou encore par une splénomégalie. On estime que la moitié des patients auront, au moment du diagnostic, des varices œsophagiennes ou une gastropathie d'hypertension portale [4]. La cholangiopathie portale est habituellement asymptomatique. Rarement, elle se traduit par une élévation asymptomatique des phosphatases alcalines ou les complications d'une lithiase biliaire. Exceptionnellement, elle peut entraîner un prurit ou un ictère. L'ascite est rare, probablement à cause de l'absence de bloc intra-hépatique. Elle accompagne habituellement de façon transitoire une complication ponctuelle de la maladie hépatique ou une affection intercurrente telle qu'une hémorragie digestive ou une infection.

De façon plus rare, une ischémie mésentérique peut survenir en cas d'extension du thrombus dans la veine mésentérique supérieure. Une encéphalopathie hépatique manifeste est rare.

Prise en charge

En l'absence de données spécifiques à la thrombose chronique de la veine porte, on recommande une prise en charge des varices similaire à celle des patients atteints de cirrhose, tant pour la prévention primaire que secondaire du saignement par rupture de varices œsophagiennes [5]. Le déploiement d'un shunt porto-cave par voie endovasculaire (*transjugular intra-hepatic porto-systemic shunt* ou TIPSS) est plus complexe. Il est possible pour un opérateur expérimenté si une branche intra-hépatique de la veine porte est perméable [6].

Au stade de cavernome, le traitement anticoagulant ne peut permettre de recanaliser le segment occlus de la veine porte. Son objectif est plutôt d'en empêcher l'extension ou la récurrence de la thrombose, dans les territoires splanchnique ou extrasplanchnique. Les données permettant d'orienter la décision d'instaurer un traitement anticoagulant chez les patients avec obstruction chronique du tronc porte sont très limitées. Un traitement anticoagulant est généralement proposé en cas d'état prothrombotique, une fois mise en œuvre la prévention adéquate des saignements dus à l'hypertension portale. Bien que la crainte d'un saignement variqueux puisse conduire à ne pas utiliser le traitement anticoagulant, une étude rétrospective a démontré que les saignements liés à l'hypertension portale chez les patients sous traitement anticoagulant n'étaient ni plus fréquents ni plus graves qu'en son absence [7].

Seules les formes symptomatiques de cholangiopathie portale méritent un traitement. La mise en place temporaire d'une prothèse biliaire par voie endoscopique est habituellement efficace pour décompresser de façon prolongée l'arbre

biliaire. Si cette approche est inefficace et que les manifestations cliniques demeurent marquées, la réalisation d'une anastomose porto-systémique doit être envisagée, si elle est possible [3].

Thrombose de la veine porte au cours de la cirrhose

La thrombose de la veine porte est une complication de plus en plus reconnue de la cirrhose. Son incidence varie de 6 à 17 % selon les séries (fig. 16.2). Un score de Child-Pugh élevé et, de façon paradoxale, une thrombopénie plus marquée ont été associés à un risque plus élevé de la formation d'un thrombus portal [8].

Par définition, il faut d'abord distinguer la thrombose dite cruorique du réseau porte, de l'envahissement vasculaire par une tumeur hépatique primaire, la plus fréquente étant le carcinome hépatocellulaire chez le malade avec cirrhose. Cet envahissement néoplasique est souvent appelé « thrombose tumorale », bien que sa pathogenèse soit bien différente de celle d'un thrombus.

La pathophysiologie de la thrombose de la veine porte diffère chez les malades avec ou sans cirrhose. Les modifications de la circulation hépatique associées à la cirrhose (distorsion de l'architecture vasculaire et vasoconstriction intra-hépatique) mènent à un ralentissement du flux portal. Les conséquences de la cirrhose sur la coagulation sanguine comprennent une diminution parallèle de l'activité des facteurs de la coagulation et des facteurs anticoagulants endogènes comme la protéine C. Il se produit aussi une augmentation considérable de la concentration sanguine du facteur VIII. La combinaison de ces deux facteurs (baisse du flux portal et état procoagulant) participe sans doute à la constitution d'une thrombose porte chez les malades atteints de cirrhose. Les autres facteurs locaux et généraux sont moins souvent mis en évidence [9, 10].

Signification

Bien que souvent prise pour acquise, la démonstration qu'une thrombose de la veine porte péjore l'évolution naturelle d'une cirrhose n'a jamais été faite. Seule a été démontré un lien entre l'utilisation à dose préventive d'énoxaparine chez des patients

avec cirrhose et score de Child entre 7 et 10 et un risque diminué de thrombose de la veine porte, de décompensation de la maladie hépatique et de décès [11]. Il faut aussi noter que la présence d'une thrombose de la veine porte, particulièrement lorsqu'elle est complète, rend la transplantation hépatique plus complexe et a été associée à une mortalité plus élevée dans la première année après transplantation. Ceci est particulièrement vrai lorsqu'une anastomose non physiologique (cavo-porte ou réno-porte) doit être effectuée pour assurer un apport sanguin au secteur portal du greffon [12].

Traitement

En pratique, l'indication d'un traitement anticoagulant est discutée sur une base individuelle. Les indications les plus raisonnables pour l'instant sont les candidats à la transplantation, les sujets porteurs d'un état prothrombotique avéré, et les patients dont la thrombose atteint la veine mésentérique supérieure [13]. La mise en œuvre préalable des mesures de prévention de l'hémorragie digestive due à l'hypertension portale est évidemment de mise.

Syndrome de Budd-Chiari

Définition

Le syndrome de Budd-Chiari désigne une obstruction du retour veineux hépatique qui n'est pas due à une pathologie cardiaque. Les atteintes dues au syndrome d'obstruction sinusoidale sont aussi exclues de cette définition. L'obstacle peut se situer à tout niveau des veinules hépatiques à la veine cave inférieure supra-hépatique. L'obstacle au retour veineux peut être primitif ou secondaire à une compression extrinsèque (par une tumeur ou un kyste par exemple) ou une invasion luminale par une tumeur maligne. Seule la forme primitive sera discutée ici. L'obstruction du syndrome de Budd-Chiari primitif se caractérise initialement par la formation d'un thrombus dans une veine. Par la suite, le site de thrombose se transforme en une zone fibreuse, qui peut être localisée ou diffuse. Les formes localisées prennent la forme d'une sténose ou d'une membrane (« web »). Dans les formes diffuses, la veine prend l'aspect d'un cordon fibreux.

Causes

Le syndrome de Budd-Chiari primitif est habituellement associé à un état prothrombotique général, héréditaire ou acquis (voir tableau 16.1). Comme pour la thrombose portale, il est recommandé de chercher l'ensemble de ces états, car la présence simultanée de plusieurs d'entre eux chez le même patient est fréquente [14]. La prévalence des syndromes myéloprolifératifs est particulièrement fréquente, ce diagnostic ayant été considérablement facilité depuis la découverte de la mutation V617F du gène *JAK2*. Une thrombocytose de plus de $200 \times 10^9/L$ en présence d'une splénomégalie et de signes francs d'hypertension portale rend très probable le diagnostic de syndrome myéloprolifératif [15]. En cas de syndrome de Budd-Chiari, un facteur local ayant pu contribuer à la thrombose est rarement mis en évidence.

En présence d'une insuffisance hépatique, le diagnostic d'état prothrombotique peut être difficile puisque la protéine C, la protéine S et l'antithrombine sont synthétisées

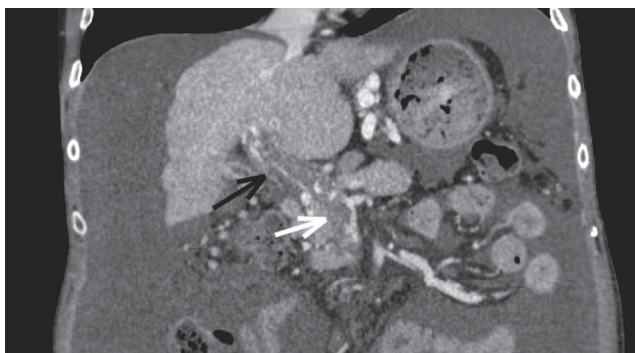


Fig. 16.2 Tomodensitométrie abdominopelvienne à la phase portale démontrant un foie macronodulaire et atrophique, un épanchement abdominal et une thrombose des veines porte principale (flèche noire) et mésentérique supérieure (flèche blanche).

par le foie. En pratique, lorsque le taux de prothrombine est inférieur à 70 %, la baisse du taux plasmatique de l'un de ces trois inhibiteurs est impossible à interpréter comme primitive ou secondaire à l'atteinte hépatique.

Manifestations cliniques

Le syndrome de Budd-Chiari peut se traduire par une gamme de manifestations cliniques qui comprennent celles de l'insuffisance hépato-cellulaire (coagulopathie, ictère, encéphalopathie hépatique) et celles de l'hypertension portale (splénomégalie, ascite et dérivations porto-systémiques comme les varices œsophagiennes). Dans 15 à 20 % des cas, le syndrome de Budd-Chiari n'est associé à aucune manifestation clinique (et est donc découvert de façon fortuite ou par examen systématique). L'évolution est parfois indolente, comme elle peut parfois répondre aux critères de l'insuffisance hépatique aiguë. L'absence de corrélation entre la rapidité d'installation des manifestations et la durée réelle de la maladie rend difficile l'utilisation des termes « aigu » ou « chronique » pour la caractériser. En pratique, il convient d'évoquer un syndrome de Budd-Chiari chez tout patient ayant des manifestations de maladie hépatique d'apparence récente ou ancienne, bénigne ou sévère.

Le risque de carcinome hépatocellulaire est augmenté au cours du syndrome de Budd-Chiari. Ceci est particulièrement vrai pour les patients de sexe masculin et ceux présentant une obstruction membraneuse de la veine cave inférieure. Le diagnostic de carcinome hépatocellulaire peut être difficile puisque des macronodules de régénération, bénins mais hyperartérialisés, sont fréquents. À la différence d'autres maladies chroniques du foie, l'alpha-fœtoprotéïnémie supérieure à 15 ng/mL semble avoir une bonne valeur prédictive positive [16].

Diagnostic

Le diagnostic est obtenu de façon fiable lorsqu'un opérateur expérimenté visualise une obstruction des veines hépatiques ou de la portion supra-hépatique de la veine cave inférieure par échographie avec technique Doppler [17]. La tomодensitométrie et la résonance magnétique sont aussi des techniques habituellement fiables (fig. 16.3). Ces examens précisent le niveau d'obstruction. Une hypertrophie du lobe caudé est fréquemment mise en évidence; le drainage de celui-ci se faisant directement dans la veine cave inférieure rétro-hépatique, il n'est pas affecté par l'obstruction des veines principales (fig. 16.4). Des voies de dérivation intra-hépatiques entre les veines hépatiques sont fréquemment mises en évidence. Une obstruction concomitante de la veine porte est mise en évidence chez 15 % des malades. L'obstruction portale est un marqueur de mauvais pronostic [18]. La phlébographie rétrograde ou transcapsulaire et la biopsie sont rarement nécessaires au diagnostic et ne devraient pas être employées de façon habituelle. Notons que la cirrhose est un diagnostic différentiel difficile puisque les distorsions du parenchyme qui la définissent entraînent fréquemment un aspect grêle et tortueux des veines hépatiques qui peut être mépris pour une occlusion primitive.

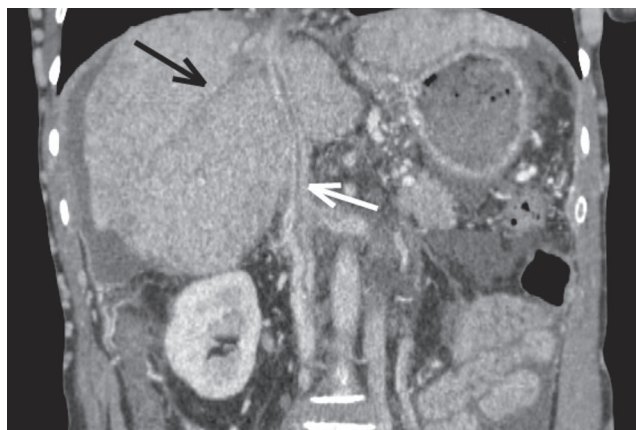


Fig. 16.3 Tomodensitométrie abdominopelvienne à la phase portale d'une patiente avec syndrome de Budd-Chiari avec thrombose de la veine cave inférieure (flèche blanche) et de la veine hépatique droite (flèche noire).

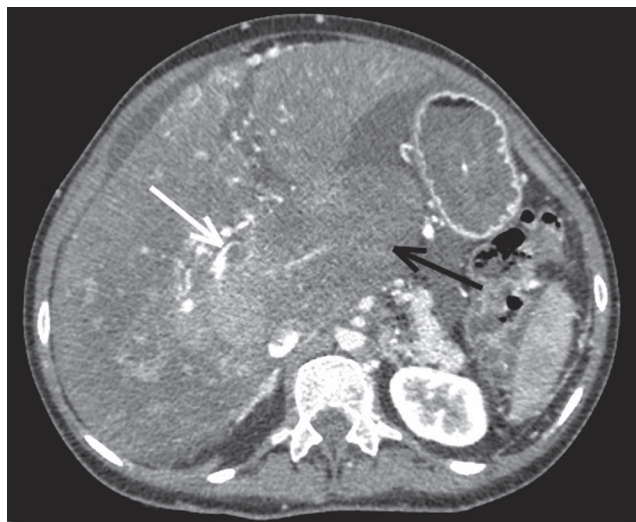


Fig. 16.4 Tomodensitométrie abdominopelvienne à la phase portale d'une patiente avec syndrome de Budd-Chiari démontrant : un rehaussement hétérogène du parenchyme hépatique, une hypertrophie du segment I (flèche noire) et une thrombose associée de la veine porte.

Approche thérapeutique

La prise en charge comprend d'abord la stabilisation des maladies associées, tel un syndrome myéloprolifératif. Les complications de la maladie hépatique, comme l'hémorragie digestive d'origine variqueuse, l'ascite et l'encéphalopathie hépatique sont prévenues et traitées d'une manière semblable à celle utilisée pour les malades avec cirrhose.

Une approche thérapeutique par étapes successives est ensuite préconisée.

L'anticoagulation est la première étape thérapeutique. L'utilisation d'une héparine de bas poids moléculaire avant celle d'un antagoniste de la vitamine K est la combinaison habituelle. L'héparinothérapie doit se faire avec une surveillance rapprochée de la numération plaquettaire en raison d'une incidence accrue de thrombopénie induite par l'héparine. Ceci est surtout vrai pour l'héparine non fractionnée

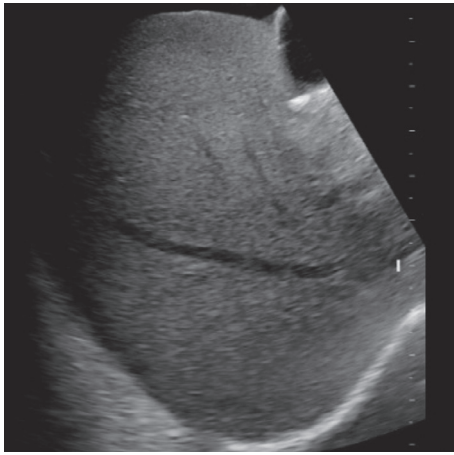


Fig. 16.5 Échographie abdominale démontrant une thrombose courte de la partie distale de la veine hépatique droite ayant ensuite fait l'objet d'une angioplastie par voie endovasculaire.

administrée par voie intraveineuse qu'il vaut mieux éviter [19]. Le traitement anticoagulant doit être mené avec prudence puisqu'un nombre élevé d'incidents hémorragiques est rapporté. Ceux-ci se produisent le plus fréquemment au moment d'interventions diagnostiques ou thérapeutiques [20].

L'étape suivante est de rechercher une sténose courte d'une ou de plusieurs veines hépatiques ou de la veine cave inférieure. Ces sténoses courtes peuvent être corrigées par voie percutanée au moyen d'une angioplastie par ballonnet, avec ou sans mise en place d'une endoprothèse (fig. 16.5). L'étape suivante est la mise en place d'un shunt porto-systémique par voie endovasculaire (TIPSS). La dernière étape fait envisager la transplantation hépatique pour les malades qui ne seront pas améliorés par les mesures précédentes.

Cette approche par étapes a permis d'obtenir une très bonne de survie à long terme qui est maintenant de 75 à 90 % à 5 ans du diagnostic [21, 22].

Références

- [1] Primignani M, Martinelli I, Bucciarelli P, et al. Risk factors for thrombophilia in extrahepatic portal vein obstruction. *Hepatology* 2005; 41(3) : 603-8.
- [2] Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, et al. Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis : a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology* 2010; 51(1) : 210-8.
- [3] Dhiman RK, Behera A, Chawla YK, et al. Portal hypertensive biliopathy. *Gut* 2007; 56(7) : 1001-8.
- [4] Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(11) : 2464-70.
- [5] De Franchis R, Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension : report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53(4) : 762-8.
- [6] Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23(6) : 767-75.
- [7] Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults : risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology* 2001; 120(2) : 490-7.
- [8] Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40(5) : 736-41.
- [9] Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365(2) : 147-56.
- [10] Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation : usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54(5) : 691-7.
- [11] Villa E, Cammà C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012; 143(5) : 1253-60, e1-4.
- [12] Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, et al. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transplant Off Publ. Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2010; 16(8) : 999-1005.
- [13] DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. American Association for the Study Liver Diseases. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009; 49(5) : 1729-64.
- [14] Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151(3) : 167-75.
- [15] Chait Y, Condat B, Cazals-Hatem D, et al. Relevance of the criteria commonly used to diagnose myeloproliferative disorder in patients with splanchnic vein thrombosis. *Br J Haematol* 2005; 129(4) : 553-60.
- [16] Moucari R, Rautou PE, Cazals-Hatem D, et al. Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome : characteristics and risk factors. *Gut* 2008; 57(6) : 828-35.
- [17] Boozari B, Bahr MJ, Kubicka S, et al. Ultrasonography in patients with Budd-Chiari syndrome : diagnostic signs and prognostic implications. *J Hepatol* 2008; 49(4) : 572-80.
- [18] Darwish Murad S, Valla DC, de Groen PC, et al. Pathogenesis and treatment of Budd-Chiari syndrome combined with portal vein thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(1) : 83-90.
- [19] Plessier A, Consigny Y, Rautou PE, et al. 228 Budd-chiari syndrome (BCS) and heparin induced thrombocytopenia (HIT). *J Hepatol* 2006; 44 : S92.
- [20] Rautou PE, Douarin L, Denninger MH, et al. Bleeding in patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol* 2011; 54(1) : 56-63.
- [21] Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, et al. Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology* 2013; 57(5) : 1962-8.
- [22] Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, et al. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd Chiari syndrome. *Gut* 2006; 55(6) : 878-84.

Thromboses veineuses cérébrales

S. Richard

PLAN DU CHAPITRE

Anatomie	163	Présentations cliniques	164
Physiopathologie de l'hypertension intracrânienne et de l'infarctus veineux cérébral	163	Examens complémentaires	166
Épidémiologie, facteurs de risque et étiologies	164	Traitement	168
		Pronostic	169
		Prévention secondaire	170
		Conclusion	170

Les thromboses veineuses cérébrales (TVC) se définissent par une occlusion des structures veineuses intracrâniennes dont les conséquences anatomiques et cliniques sont très variables suivant leur siège, leur étendue et la mise en place d'une circulation collatérale.

Anatomie

Le drainage veineux cérébral se divise en trois zones anatomiques : les veines cérébrales rejoignent les sinus veineux durs qui se drainent dans les veines jugulaires internes (fig. 17.1). La diversité anatomique et constitutionnelle des structures veineuses cérébrales est l'une des raisons de la variabilité de présentation des TVC. Les veines cérébrales et les sinus durs sont dépourvus de valvules.

Les veines cérébrales ont des parois minces sans fibre musculaire, permettant ainsi leur dilatation, et peuvent donner naissance à un réseau anastomotique de suppléance. Trois groupes anatomiques sont distingués :

- les veines corticales drainent le cortex et la substance blanche sous-jacente ;
- les veines profondes drainent le diencéphale, les noyaux gris centraux et la substance blanche profonde ;
- les veines de la fosse postérieure.

Les sinus durs sont de véritables canaux inextensibles creusés dans un dédoublement de la dure-mère. En voici les principaux :

- le sinus longitudinal supérieur draine les veines cérébrales de la partie interne et externe des deux hémisphères cérébraux, les veines méningées et diploïques qui communiquent avec les veines du scalp par les veines émissaires. Il est le siège des granulations de Pacchioni,

ou villosités arachnoïdiennes, où a lieu la résorption du liquide céphalorachidien ;

- le sinus longitudinal inférieur draine les veines du corps calleux et la face interne des deux hémisphères ;
- le sinus droit naît de la réunion du sinus longitudinal inférieur et de veines cérébrales profondes avant de se jeter dans le torcular ;
- les sinus latéraux, divisés en deux parties, avec une portion transverse et sigmoïde drainent les veines cérébrales du cervelet, du tronc cérébral, de la partie postérieure des deux hémisphères et une partie de l'oreille moyenne. Une asymétrie des sinus latéraux est fréquente ;
- les sinus caverneux drainent les veines ophtalmiques, de la base de l'encéphale et les veines cérébrales moyennes. Ils se jettent dans les veines jugulaires internes via les sinus pétreux.

Les thromboses sont le plus souvent observées sur l'un des sinus latéraux puis, par ordre décroissant de fréquence, sur le sinus longitudinal supérieur, le sinus droit, les veines corticales, le système veineux profond, les veines jugulaires, le sinus caverneux et les veines de la fosse postérieure [1]. Deux tiers des patients présentent une TVC qui concerne au moins deux structures veineuses.

Physiopathologie de l'hypertension intracrânienne et de l'infarctus veineux cérébral

En fonction du type de veine atteinte, de la localisation de la thrombose, de son étendue et des possibilités de suppléance, les conséquences sur le parenchyme cérébral

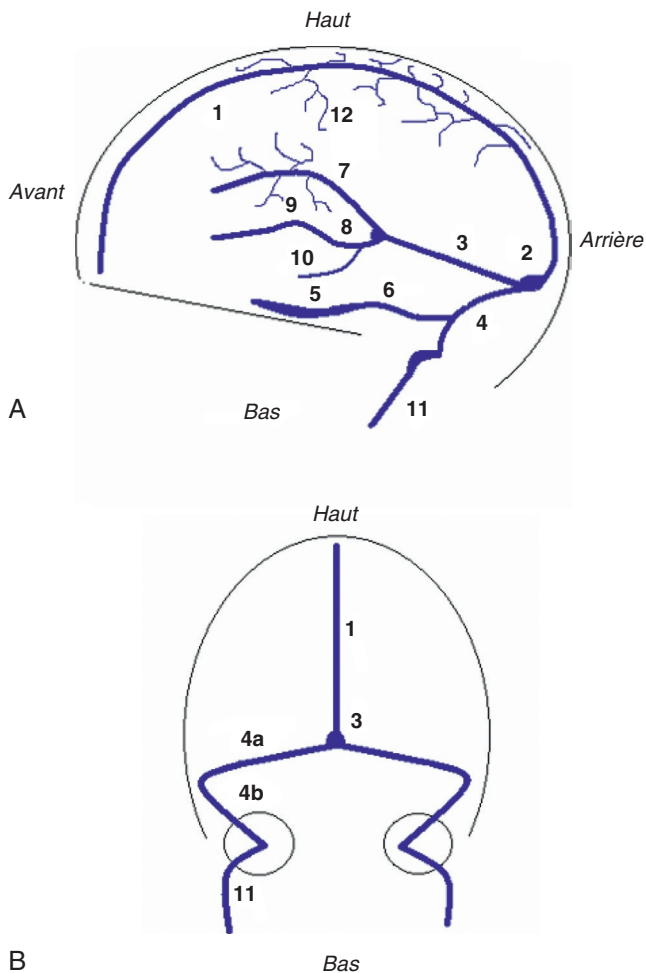


Fig. 17.1 Anatomie des structures veineuses cérébrales en vue sagittale (A) et frontale (B). 1. Sinus longitudinal supérieur; 2. torcular; 3. sinus droit; 4. sinus latéral (4a. portion transverse, 4b. portion sigmoïde); 5. sinus caverneux; 6. sinus pétreux; 7. sinus longitudinal inférieur; 8. ampoule de Galien; 9. veine cérébrale interne; 10. veine basilaire; 11. veine jugulaire interne; 12. veines corticales.

varient. Certaines TVC peuvent être sans retentissement et d'autres provoquer d'importants infarctus cérébraux volontiers hémorragiques. En cas de TVC, l'absence de valves des structures veineuses cérébrales et la possibilité d'anastomoses peuvent permettre d'inverser le flux et même la mise en place d'une circulation collatérale, assurant ainsi de bonnes conditions de drainage veineux cérébral. En l'absence de compensation, la TVC provoque une augmentation de la pression veineuse avec pour conséquence d'une part un œdème vasogénique, par passage liquidien de la barrière hémato-encéphalique, et d'autre part un œdème cytotoxique, par diminution de la perfusion capillaire avec ischémie cérébrale. Le stade le plus grave est la rupture des parois veineuses et capillaires, expliquant le caractère fréquemment hémorragique des infarctus veineux graves. L'hypertension intracrânienne (HTIC) est le résultat de l'œdème généré dans le secteur parenchymateux mais peut être aggravée par le secteur liquidien dans le cas de thromboses de sinus durs assurant la résorption du liquide céphalorachidien. Il est difficile de prédire les conséquences

d'une TVC. Des thromboses isolées de veines corticales peuvent entraîner des infarctus cérébraux alors que des thromboses de sinus durs peuvent n'avoir aucun retentissement parenchymateux.

Épidémiologie, facteurs de risque et étiologies

Les TVC représenteraient de 0,5 à 1 % de l'ensemble des pathologies neurovasculaires [2], avec une prévalence de 7 pour 100 000 patients hospitalisés [3], et une incidence annuelle de 12 cas par million d'habitants [4]. L'International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) a permis le recrutement prospectif et le suivi de 624 cas de TVC dans 21 pays [1]. L'âge moyen des patients était de 39 ans, 75 % étaient des femmes dont 20 % étaient enceintes ou en post-partum. Ainsi chez l'adulte, les facteurs les plus fréquemment trouvés sont la prise d'une contraception orale (54 % des patientes), les déficits constitutionnels ou acquis de la coagulation (34 % des cas), la grossesse ou le post-partum (20 % des patientes) et les cancers (7 % des cas). La classique cause infectieuse du système nerveux ou de la sphère oto-rhino-laryngée est maintenant beaucoup moins représentée (tableau 17.1). Il n'y a pas de cause ou de facteur favorisant retrouvé dans 12 % des cas.

L'incidence des TVC dans la population pédiatrique est inférieure à 1 pour 100 000 individus de moins de 18 ans, mais représenterait 20 % des pathologies neurovasculaires de l'enfant [5]. Plus d'un tiers des TVC surviennent dans la période néonatale et sont favorisées par les infections maternelles et de l'enfant, le diabète gestationnel, la rupture prématurée des membranes, l'éclampsie, et les traumatismes contemporains de l'extraction. Pour le jeune enfant sont objectivés les infections, la déshydratation, les déficits acquis et constitutionnels de la coagulation, les leucémies, les traitements par L-asparaginase, le syndrome néphrotique, l'anémie et les traumatismes. Les enfants plus âgés et les adolescents sont concernés par les causes décrites chez l'adulte.

Enfin, les personnes âgées (>65 ans) souffrent d'un tableau clinique initial plus grave, avec des troubles des fonctions supérieures et de conscience; le pronostic est plus sombre, puisque seulement 49 % recouvrent leur indépendance, contre plus de 80 % pour les patients plus jeunes [6].

Présentations cliniques

Les présentations cliniques peuvent être très variées. Certaines TVC sont totalement asymptomatiques et découvertes fortuitement, alors que d'autres provoquent rapidement un coma mettant en jeu le pronostic fonctionnel et vital. Le tableau semble dépendant du site de l'occlusion, de son étendue, de son ancienneté, et donc de la rapidité du diagnostic et du début du traitement. Les symptômes le plus fréquemment rapportés sont ceux de l'HTIC avec au premier plan les céphalées, suivies par les manifestations épileptiques avec un déficit neurologique post-critique, signant le plus souvent l'apparition de l'infarctus veineux. D'autres signes sont plus spécifiques de la localisation de la thrombose, en particulier pour le sinus caverneux et le système veineux profond.

Tableau 17.1 Classification des principaux facteurs de risque et étiologies des thromboses veineuses cérébrales en fonction de leur mécanisme physiopathologique.

Triade de Virchow	Causes	
Anomalies prépondérantes du contenu (sanguines et plasmatiques)	Maladies hématologiques	Anémie ferriprive Syndromes myéloprolifératifs Hémoglobinurie paroxystique nocturne Leucémies
	Anomalies de la coagulation	Mutation facteur V Leiden Mutation 20210A de la prothrombine Déficit en antithrombine, protéine C et S Syndrome des anticorps antiphospholipides Coagulation intravasculaire disséminée
	Hormonales	Grossesse Post-partum Contraception orale Traitement de substitution
	Autres	Syndrome néphrotique Hyperhomocystéinémie L-asparaginase
Anomalies prépondérantes du contenant (paroi vasculaire)	Infections contiguës aux veines cérébrales	Otite Mastôidite Sinusite Empyème/abcès cérébral Méningite
Anomalies prépondérantes du flux	Hypotension intracrânienne	Hypotension intracrânienne spontanée Ponction durale
	Autres	Malformations artérioveineuses Insuffisance cardiaque Tumeurs cérébrales
Anomalies du contenu et du contenant	Maladies inflammatoires	Behçet Lupus Wegener Crohn Rectocolite hémorragique Pathologies thyroïdiennes
	Infections systémiques	Bactériennes Virales Fongiques Parasitaires Endocardite
	Toxiques	Ecstasy Anaboliques
	Néoplasies	Cancers viscéraux
	Autres	Cathéters jugulaires
Anomalies du contenu et du flux		Déshydratation

Signes cliniques en rapport avec l'HTIC

Les signes décrits à ce stade sont ceux provoqués par l'œdème cérébral. Les céphalées représentent le signe le plus constant, présentes dans plus de 80 % des cas, et peuvent être isolées [1]. Leur description est polymorphe, pouvant avoir un début brutal, mimant l'hémorragie méningée, et elles ne sont pas obligatoirement associées aux autres signes de l'HTIC comme les vomissements. Leur caractère aspécifique, restant mal défini, est trompeur pour le clinicien qui ne pense pas toujours au diagnostic de TVC au stade de céphalées isolées. Cette

présentation clinique représente cependant 40 % des modes de révélation des TVC, et précède des complications plus graves comme la constitution de l'infarctus veineux [7]. Le diagnostic de TVC doit donc être évoqué devant toute céphalée récente et inhabituelle, même isolée. Les conséquences ophtalmologiques de l'HTIC sont d'une part l'œdème papillaire, découvert lors du fond d'œil systématique ou à cause d'une baisse d'acuité visuelle, et d'autre part l'atteinte de la VI^e paire crânienne avec une diplopie horizontale, directement liée à l'HTIC et qui n'a pas de valeur localisatrice de la TVC.

Signes cliniques en rapport avec la localisation de la thrombose

Certaines thromboses de sinus entraînent des signes cliniques par atteinte des structures vasculonerveuses adjacentes. C'est le cas des thromboses du sinus caverneux pour lesquelles les signes ophtalmiques sont prépondérants, avec un chémosis dû à un engorgement des veines ophtalmiques ou une paralysie oculaire par compression des nerfs oculomoteurs. Une thrombose des veines jugulaires internes peut faire suite à une TVC des sinus latéraux, entraînant un œdème inflammatoire de la région cervicale [8].

Signes cliniques en rapport avec l'infarctus veineux

À ce stade, l'œdème et la diminution de perfusion capillaire entraînent une ischémie cérébrale, volontiers hémorragique par rupture de la barrière hémato-encéphalique. Le tableau clinique peut être extrêmement inquiétant, avec de graves déficits neurologiques ou des troubles de la conscience. Cependant, la composante majeure de l'infarctus veineux, même étendu, reste œdémateuse et les manifestations cliniques correspondent à une sidération des neurones ou à des manifestations épileptiques. Des tableaux initialement très graves peuvent donc être totalement réversibles après un traitement adapté. La première manifestation de l'infarctus veineux est généralement une crise d'épilepsie partielle, pouvant être complexe ou secondairement généralisée. Environ un tiers des patients sont hospitalisés pour une crise comitiale [9]. Les crises sont considérées comme précoces quand elles interviennent dans les deux premières semaines de prise en charge du patient [10]. Elles font volontiers suite à un déficit post-critique entretenu par la sidération neuronale due à l'œdème. Les atteintes du système veineux profond ont la particularité de s'exprimer sous la forme de troubles cognitifs ou de la vigilance [11], alors que les infarctus dus à une thrombose corticale entraînent généralement une atteinte neurologique focale. L'hémi-parésie à bascule classiquement décrite dans les thromboses du sinus longitudinal supérieur reste peu observée dans la pratique, et pourrait être expliquée par un œdème bilatéral entourant le sinus. Certaines crises d'épilepsie peuvent intervenir en dehors de l'infarctus veineux, dans le cas d'hémorragies méningées, ou même au stade de l'œdème isolé.

Examens complémentaires

Les risques de complications des TVC en rapport avec un retard diagnostique et thérapeutique imposent que les examens pertinents soient réalisés le plus rapidement possible [12]. Au stade de l'infarctus cérébral, la composante hémorragique souvent rencontrée nécessite une confirmation certaine du diagnostic de TVC avant le début des traitements anticoagulants.

Tomodensitométrie cérébrale

La tomodensitométrie cérébrale (TDMc) réalisée sans injection de produit de contraste montre le plus souvent les complications tardives des TVC sur le parenchyme. L'infarctus

veineux apparaît sous la forme d'une plage hypodense, mal limitée, pouvant être associée à une composante hémorragique hyperdense lui conférant un aspect hétérogène (fig. 17.2A) [13, 14]. Un aspect d'accident vasculaire hémorragique ou hématome cérébral est également rencontré (fig. 17.2B). La rupture des vaisseaux dans les espaces sous-arachnoïdiens peut donner lieu à des hyperdensités dans les espaces méningés, caractéristiques de l'hémorragie méningée. Les signes directs de la thrombose sont peu spécifiques et d'interprétation difficile. Il s'agit d'un aspect hyperdense d'un sinus appelé « signe de la corde dense » (fig. 17.3A) ou même d'une veine cérébrale [15]. L'injection de produit de contraste peut donner lieu à l'observation du classique signe du « delta » (fig. 17.3B). Celui-ci correspond à l'absence d'opacification de la lumière du sinus contrastant avec une hyperhémie de sa paroi [16]. Un épaississement avec une prise de contraste intense de la tente du cervelet ou de la faux du cerveau peut être le témoin d'une circulation veineuse de suppléance [14]. Cependant, le diagnostic de certitude repose sur l'injection d'iode avec réalisation d'une angio-TDMc veineuse permettant au mieux d'explorer l'ensemble des structures veineuses cérébrales (fig. 17.4B). La sensibilité et la spécificité sont excellentes sous réserve qu'elle peut ignorer une thrombose d'une veine cérébrale de petit calibre [13, 17, 18].

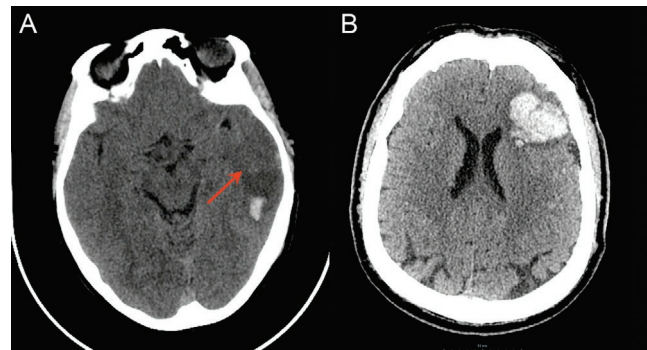


Fig. 17.2 TDM cérébrales en coupes axiales sans injection de produit de contraste. (A) Infarctus veineux et (B) accident hémorragique dus à une thrombose veineuse cérébrale.

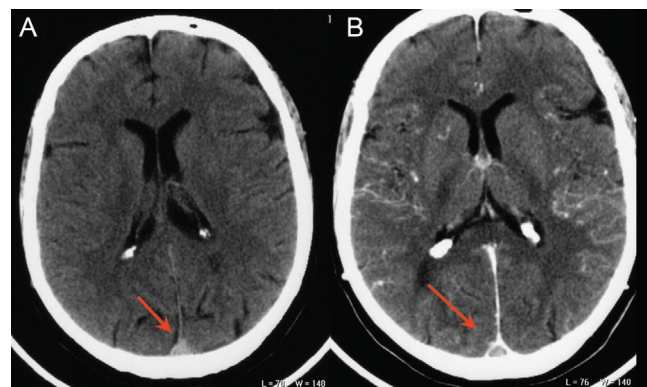
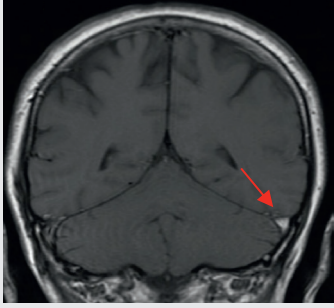
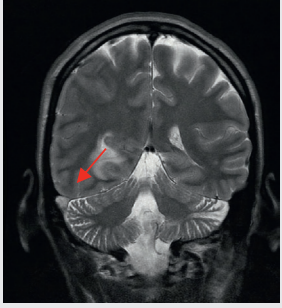
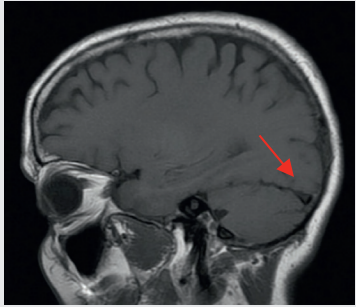
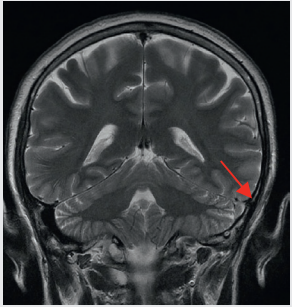


Fig. 17.3 Thrombose du sinus longitudinal supérieur. Il est visible sur une TDM cérébrale en coupe axiale sans injection avec signe de la corde dense (A) et avec injection montrant le signe du delta (B).

Tableau 17.2 Aspect du thrombus veineux en IRM en fonction de son ancienneté et de la séquence employée.

	T1	T2
Aspect normal	Hyposignal 	Hyposignal 
Phase précoce de la thrombose < 5 jours	Isosignal 	Hyposignal 
Phase d'état de la thrombose 5 à 30 jours	Hypersignal 	Hypersignal 
Phase chronique de la thrombose > 1 mois	Isosignal 	Iso- ou hypersignal 

Imagerie par résonance magnétique cérébrale

L'étude du parenchyme en imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRMc) est plus sensible qu'en TDMc, et détecte donc plus aisément les complications de la TVC. L'aspect de la thrombose diffère en fonction de son ancienneté

et de la séquence employée (tableau 17.2). La technique de référence reste l'angio-IRM veineuse utilisant le gadolinium, à la recherche d'un défaut d'opacification d'une ou de plusieurs structures veineuses (fig. 17.4.A) [13, 19]. La sensibilité et la spécificité sont équivalentes à celle de l'angio-TDMc veineuse, avec la même réserve pour les thromboses des veines de petit calibre sans retentissement parenchymateux.

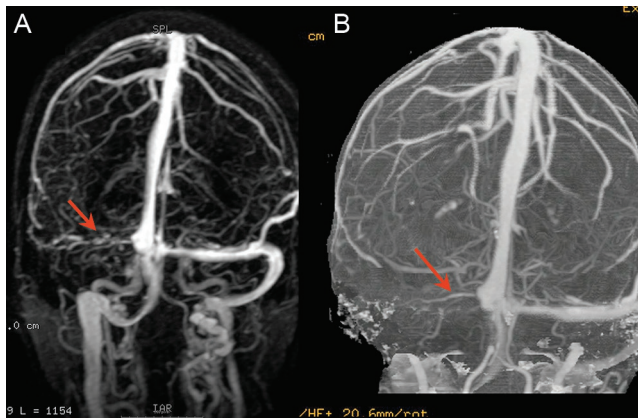


Fig. 17.4 Thrombose du sinus latéral droit visible en angio-IRM veineuse (A) et angio-TDM veineuse (B).

Autres examens

- **L'angiographie conventionnelle veineuse** diagnostique est d'utilisation exceptionnelle. Elle est réservée aux rares cas où l'angio-TDM ou -IRM veineuses ne peuvent répondre avec certitude, ou ne parviennent pas à montrer la TVC malgré un tableau clinique et une anamnèse compatible, comme c'est le cas pour les thromboses des veines de petit calibre. La TVC apparaît sous forme d'un défaut d'opacification d'une ou de plusieurs structures veineuses, mais des signes indirects peuvent aussi être observés, comme un ralentissement circulatoire ou un réseau de suppléance [13, 14].
- **L'électro-encéphalogramme (EEG)** témoigne des conséquences de la TVC, avec un ralentissement dû à la souffrance cérébrale provoquée par l'œdème et une focalisation due à un infarctus veineux, mais permet surtout de confirmer la nature épileptique de certains tableaux cliniques [20]. Un monitoring EEG peut être considéré dans la population pédiatrique en cas de troubles de conscience ou de ventilation mécanique [21].
- **L'analyse du liquide céphalorachidien** n'a de valeur que pour l'enquête étiologique, pouvant mettre en évidence des méningites infectieuses ou aseptiques comme dans la maladie de Behçet. Elle peut être normale ou montrer une réaction méningée due à la thrombose ou à ses conséquences [20].
- Le **dosage des D-dimères** par méthode immuno-enzymatique ELISA dans le diagnostic semble bénéficier d'une bonne sensibilité. Cependant, toutes les études ne sont pas concordantes et les faux négatifs seraient surtout situés au début de l'histoire de la thrombose, soit au stade de l'HTIC et des céphalées isolées, où son intérêt serait pourtant majeur [22]. Les recommandations actuelles n'incitent donc pas à son utilisation pour infirmer le diagnostic [21].

Traitement

Unité neurovasculaire

La prise en charge des TVC doit se faire au mieux dans une unité neurovasculaire dont l'expérience des équipes médicales et paramédicales permet de diminuer la mortalité et

le handicap des patients avec une prise en charge optimale. Les liens avec les services de radiologie et de neurochirurgie permettent une prise en charge multidisciplinaire [21].

Traitement anticoagulant

Deux études ont évalué le traitement anticoagulant. La première, menée sur un effectif réduit de deux groupes de dix patients, utilisait l'héparine non fractionnée *versus* placebo. Après trois jours, une tendance vers un meilleur état clinique du groupe traité par héparine était observée avec une différence significative à huit jours. À trois mois, dans le groupe traité par anticoagulants, aucun décès n'était observé et huit patients ne présentaient aucune séquelle. Dans le groupe placebo, trois décès et six patients déficitaires étaient comptés [23]. L'autre étude utilisait la nadroparine (90 U anti-Xa/kg/12 h) avec relais par antivitamines K *versus* placebo, avec une tendance non significative, en faveur du groupe traité [24]. Aucune augmentation des hémorragies cérébrales sous traitement anticoagulant n'a été montrée. Le traitement anticoagulant est actuellement le traitement de référence des TVC, qu'elles soient associées ou non à une complication hémorragique cérébrale. L'héparine non fractionnée ou les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) peuvent être employées de façon indifférente à la phase aiguë. Un relais par antivitamines K avec un objectif d'INR entre 2 et 3 est ensuite recommandé [21]. Pour les femmes enceintes, le traitement par héparine est recommandé avec une préférence pour les HBPM [21]. En pédiatrie, l'utilisation d'une HBPM est jugée recommandée pour les enfants de plus de 28 jours, avec un contrôle de l'imagerie durant la première semaine. En dessous de cet âge, le traitement par héparine peut être envisagé [21, 25].

Traitement endovasculaire et fibrinolyse

La thrombectomie ou la thrombolyse in situ ne peuvent se substituer à un traitement anticoagulant bien conduit, et interviennent en complément en cas d'aggravation du tableau clinique [26]. La fibrinolyse par voie intraveineuse n'est décrite que dans des cas isolés. Elle n'est pas actuellement recommandée.

Autres traitements de l'hypertension intracrânienne

L'emploi d'acétazolamide est recommandé en cas d'HTIC [21, 27]. La ponction lombaire pour soustraction de liquide céphalorachidien peut être proposée afin de réduire la composante liquidienne de l'HTIC. La reprise des données de l'étude ISCVT ne montre pas d'effet délétère de cette pratique pour les 224 patients pour qui elle a été réalisée, sous réserve que les volumes prélevés ne sont pas connus et que beaucoup d'entre elles avaient un but diagnostique et non thérapeutique [28].

Une solution chirurgicale avec craniectomie décompressive peut être proposée quand le pronostic vital est engagé à très court terme (fig. 17.5A, B) [21]. La littérature montre un effet sur la survie et sur le pronostic fonctionnel. La craniectomie est donc d'autant plus indiquée que l'infarctus veineux a une grande part œdémateuse réversible (fig. 17.5C) [29].

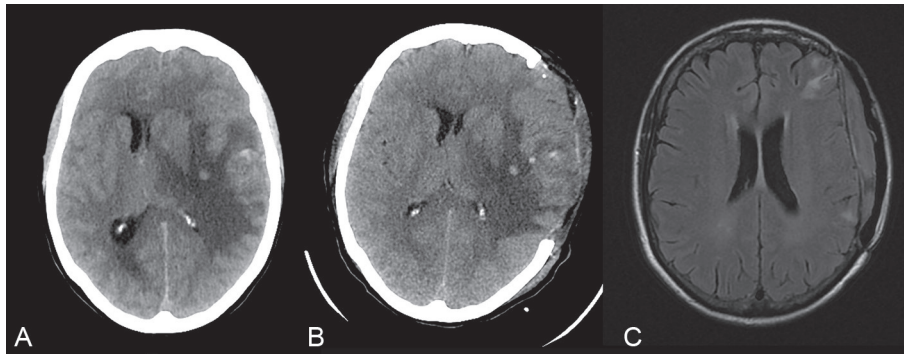


Fig. 17.5 TDM cérébrales sans injection en coupes axiales. Ces clichés montrent un infarctus veineux avec engagement sous-falcien (A), traité par craniectomie (B), avec IRM cérébrale en séquence FLAIR coupe axiale à un an, montrant une bonne évolution avec cranioplastie (C).

Traitement anti-épileptique

Il n'est pas recommandé de façon systématique à la phase aiguë de la TVC. Une couverture transitoire, par benzodiazépines par exemple, est en revanche utile pendant cette période pour les patients présentant une ou plusieurs crises d'épilepsie [21].

Pronostic

L'étude ISCVT a montré, sur un suivi de 16 mois, que 80 % des patients n'avaient pas de handicap significatif. La mortalité était évaluée à 8 %. Les facteurs de mauvais pronostic identifiés étaient l'âge supérieur à 37 ans – confirmé ensuite pour les patients de plus de 65 ans [6] –, le sexe masculin, les troubles cognitifs et de conscience, les thromboses du système veineux profond, les infections du système nerveux central et les cancers [1]. Le délai diagnostique influe également sur le pronostic, même au stade d'HTIC isolée [12].

Environ 10 % des patients présentent des crises d'épilepsie tardives, dont 5 % sont multiples.

Quatorze pour cent des patients de l'étude ISCVT ont présenté des céphalées récurrentes ayant nécessité de rester allongé ou une hospitalisation [1].

Des épisodes thrombo-emboliques veineux faisant suite à la TVC ont été observés dans 5 % des cas, dont 2 % étaient des récurrences cérébrales. Ils peuvent intervenir après l'arrêt du traitement anticoagulant ou même pendant sa conduite. En cas de récurrence, un traitement anticoagulant au long cours par antivitamines K avec un INR cible entre 2 et 3 est indiqué [21].

La perte de vision par atrophie optique due à l'œdème papillaire reste très rare [1].

Le diagnostic de fistules artérioveineuses dures peut être fait soit au moment du diagnostic, soit durant le suivi, cette anomalie peut être à la fois la cause et la conséquence des TVC [8, 30, 31]. Elles se définissent comme des communications artérioveineuses anormales, développées dans la paroi d'un sinus, alimentées par les artères méningées provenant des carotides externes, internes ou vertébrales et de leurs branches. La fistule peut aussi communiquer directement avec une veine corticale. Elle peut être totalement asymptomatique, ou donner lieu

au classique acouphène pulsatile qui peut être entendu à l'auscultation du crâne [8]. Les fistules peuvent provoquer une HTIC persistante avec œdème papillaire mimant une HTIC bénigne [32]. La mise en jeu des veines corticales peut aboutir à des manifestations déficitaires neurologiques focales et à des crises d'épilepsie partielles, par phénomène de vol vasculaire ou d'œdème. En cas de pression trop importante dans le sinus ou de communication directe, les veines cérébrales à parois fines peuvent subir un régime élevé de pression, dont le risque majeur est la dilatation puis la rupture. Une autre forme décrite est celle du drainage dans les veines péri-médullaires [33]. Le diagnostic peut être posé grâce à l'angio-IRM ou l'angio-TDM, mais l'angiographie conventionnelle reste la technique de référence pour connaître au mieux les afférences de la fistule en vue d'une embolisation (fig. 17.6).

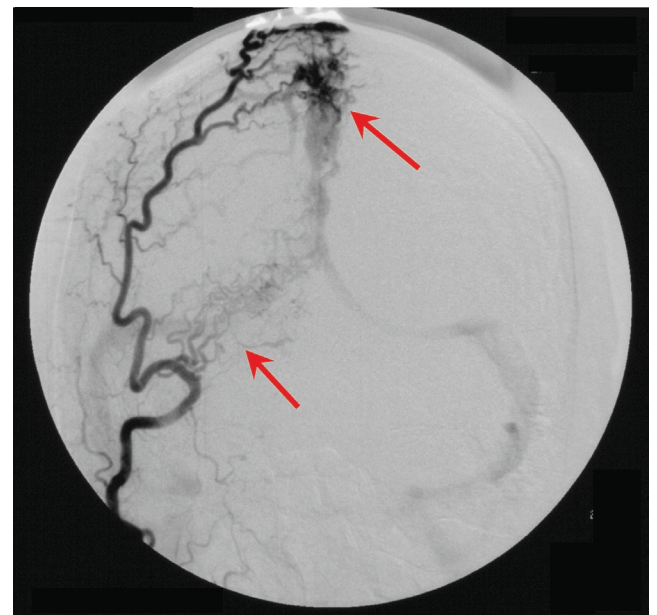


Fig. 17.6 Angiographie conventionnelle cérébrale. Ce cliché montre deux fistules artérioveineuses se drainant dans le sinus longitudinal supérieur et dans le sinus latéral droit.

Prévention secondaire

L'emploi des antivitamines K en relais de l'héparine est préconisé (INR 2-3) pour une durée allant de trois à six mois lorsque la TVC est associée à un facteur thrombotique transitoire, ou de six à douze mois en son absence. Une anticoagulation par AVK au long cours est justifiée dans le cas de TVC associées à une thrombophilie, définie par une mutation homozygote 20210A du gène de la prothrombine, une mutation homozygote du gène du facteur V Leiden, un déficit en protéine C, protéine S, antithrombine ou un syndrome des anticorps antiphospholipides, ou en cas d'un nouvel événement thrombo-embolique veineux après la TVC. Un contrôle de l'imagerie cérébrale vérifiant la reperméabilisation de la veine est recommandé entre trois et six mois de suivi, mais ne conditionne pas la durée du traitement [21]. L'emploi des anticoagulants oraux directs dans le traitement n'est pas recommandé actuellement. La survenue de la TVC durant une grossesse ou le post-partum ne contre-indique pas de futures grossesses avec une prophylaxie par HBPM [21]. La durée d'anticoagulation dans la population pédiatrique est entre trois et six mois par HBPM ou antivitamines K avec INR cible entre 2 et 3 [21].

Conclusion

Les TVC apparaissent comme une pathologie dont les conséquences et les séquelles neurologiques sont dues en majorité à l'infarctus veineux cérébral. Cela peut être prévenu par un diagnostic précoce dès le stade de l'HTIC isolée par des examens radiologiques accessibles et fiables. Même dans les cas les plus graves, l'association d'un traitement symptomatique de l'HTIC et des anticoagulants peut permettre d'aboutir à une amélioration du tableau clinique avec un pronostic favorable à long terme. Le recensement des étiologies et l'étude de la conduite thérapeutique notamment dans des populations spécifiques, pédiatrique par exemple, doivent être poursuivis.

Références

- [1] Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al. ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis. Results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35 : 664-70.
- [2] Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis : incidence and causes. *Adv Neurol* 2003; 92 : 225-32.
- [3] Daif A, Awada A, Al-Rajeh S, et al. Cerebral venous thrombosis in adults. A study of 40 cases from Saudi Arabia. *Stroke* 1995; 26 : 1193-5.
- [4] Janghorbani M, Zare M, Saadatnia M, et al. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in adults in Isfahan, Iran : frequency and seasonal variation. *Acta Neurol Scand* 2008; 117 : 117-21.
- [5] Hedlund GL. Cerebral sinovenous thrombosis in pediatric practice. *Pediatr Radiol* 2013; 43 : 173-88.
- [6] Ferro JM, Canhão P, Boussier MG, et al. ISCVT Investigators. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke* 2005; 36 : 1927-32.
- [7] Timóteo Â, Inácio N, Machado S, et al. Headache as the sole presentation of cerebral venous thrombosis : a prospective study. *J Headache Pain* 2012; 13 : 487-90.
- [8] Lacour JC, Ducrocq X, Moret C, et al. Thrombus of the left lateral sinus spreading to the internal jugular vein. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159 : 451-4.
- [9] Ferro JM, Correia M, Rosas MJ, et al. Cerebral Venous Thrombosis Portuguese Collaborative Study Group [Venoport]. Seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15 : 78-83.
- [10] Ferro JM, Canhão P, Boussier MG, et al. ISCVT Investigators. Early seizures in cerebral vein and dural sinus thrombosis : risk factors and role of antiepileptics. *Stroke* 2008; 39 : 1152-8.
- [11] Bugnicourt JM, Guegan-Massardier E, Roussel M, et al. Cognitive impairment after cerebral venous thrombosis : a two-center study. *J Neurol* 2013; 260 : 1324-31.
- [12] Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al. ISCVT Investigators. Delay in the diagnosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis : influence on outcome. *Stroke* 2009; 40 : 3133-8.
- [13] Ganeshan D, Narlawar R, McCann C, et al. Cerebral venous thrombosis. A pictorial review. *Eur J Radiol* 2010; 74 : 110-6.
- [14] Anxionnat R, Blanchet B, Dormont D, et al. Present status of computerized tomography and angiography in the diagnosis of cerebral thrombophlebitis cavernous sinus thrombosis excluded. *J Neuroradiol* 1994; 21 : 59-71.
- [15] Garetier M, Rousset J, Pearson E, et al. Value of spontaneous hyperdensity of cerebral venous thrombosis on helical CT. *Acta Radiol* 2014; 55 : 1245-52.
- [16] Virasponge C, Cazenave C, Quisling R, et al. The empty delta sign. Frequency and significance in 76 cases of dural sinus thrombosis. *Radiology* 1987; 162 : 779-85.
- [17] Gaikwad AB, Mudalgi BA, Patankar KB, et al. Diagnostic role of 64-slice multidetector row CT scan and CT venogram in cases of cerebral venous thrombosis. *Emerg Radiol* 2008; 15 : 325-33.
- [18] Linn J, Michl S, Katja B, et al. Cortical vein thrombosis : the diagnostic value of different imaging modalities. *Neuroradiology* 2010; 52 : 899-911.
- [19] Vogl TJ, Bergman C, Villringer A, et al. Dural sinus thrombosis : value of venous MR angiography for diagnosis and follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162 : 1191-8.
- [20] Boussier MG, Chiras J, Bories J, et al. Cerebral venous thrombosis - A review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16 : 199-213.
- [21] Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42 : 1158-92.
- [22] Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, et al. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis : a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2012; 10 : 582-9.
- [23] Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338 : 597-600.
- [24] De Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30 : 484-8.
- [25] Moharir M, Shroff M, Stephens D, et al. Anticoagulants in pediatric cerebral sinovenous thrombosis : a safety and outcome study. *Ann Neurol* 2010; 67 : 590-9.
- [26] Borhani Haghighi A, Mahmoodi M, Edgell RC, et al. Mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis : a comprehensive literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 20 : 507-15.
- [27] Ferro JM, Canhão P. Acute treatment of cerebral venous and dural sinus thrombosis. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10 : 126-37.
- [28] Canhão P, Abreu LF, Ferro JM, et al. ISCVT Investigators. Safety of lumbar puncture in patients with cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol* 2013; 20 : 1075-80.
- [29] Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, et al. Second International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT 2) Investigators. Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis : a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke* 2011; 42 : 2825-31.

- [30] Castaigne P, Bories J, Brunet P, et al. Fistules artérioveineuses de la dure-mère. Étude clinique et radiologique de 13 observations. *Ann Med interne (Paris)* 1975; 126 : 813–7.
- [31] Cognard C, Casasco A, Toevi M, et al. Dural arteriovenous fistulas as a cause of intracranial hypertension due to impairment of cranial venous outflow. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65 : 308–16.
- [32] Lasjaunias P, Chiu M, Brugge KT, et al. Neurological manifestations of intracranial dural arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986; 64 : 724–30.
- [33] Cognard C, Gobin YP, Pierot L, et al. Cerebral dural arteriovenous fistulas : clinical and angiographic correlation with a revised classification of venous drainage. *Radiology* 1995; 194 : 671–80.

Occlusions vasculaires rétinien

M. Haouas, N. Campolmi

PLAN DU CHAPITRE

La vascularisation rétinienne.....	173	Conclusion.....	175
------------------------------------	-----	-----------------	-----

Les occlusions vasculaires rétinien

est le risque principal. Le pronostic local est en jeu (voir [tableau 18.1](#)).

La vascularisation rétinienne

Vascularisation artérielle

La rétine est vascularisée par une double circulation issue de l'artère ophtalmique, elle-même issue de l'artère carotide interne :

- les couches externes de la rétine sont vascularisées par la choriocapillaire provenant des artères ciliaires courtes postérieures;
- les couches internes sont alimentées par l'artère centrale de la rétine et accessoirement par ses variantes comme les artères ciliorétiniennes (présentes dans 15 à 30 % des cas).

Tableau 18.1 Comparaison des occlusions rétinien

	Occlusion de l'artère centrale de la rétine (fig. 18.1)	Occlusion de la veine centrale de la rétine (fig. 18.2)
Physiopathologie	Thrombose Embolie	Triade de Virchow : anomalie du contenant, contenu et de l'hémodynamique
Signes cliniques	La plus <i>brutale</i> des baisses de vision (en une seconde) Le réflexe photomoteur direct/indirect est aboli <i>En cas d'occlusion d'une branche artérielle</i> : amputation du champ visuel opposé à la localisation de l'occlusion	Baisse visuelle <i>progressive</i> apparue le matin au réveil (75 %) Une baisse visuelle profonde fait suspecter une forme ischémique
Fond d'œil	Rétine œdémateuse, blanche Macula « rouge cerise » Rétrécissement du calibre artériel ± Embolie (20-40 %) [2]	Dilatation et tortuosité veineuse Hémorragies rétinien

(Suite)

Tableau 18.1 Suite.

	Occlusion de l'artère centrale de la rétine (fig. 18.1)	Occlusion de la veine centrale de la rétine (fig. 18.2)
Examens complémentaires	AGF : retard de perfusion des vaisseaux rétiens avec un allongement du temps bras-rétine Sur les clichés précoces, elle permet de dépister un retard de perfusion choroïdienne associé, témoin d'une sténose en amont de l'artère ophtalmique <i>Bilan étiologique</i> : VS, CRP, écho-Doppler des troncs supra-aortiques et des artères temporales, bilan cardiaque, biopsie de l'artère temporale	AGF : retard de remplissage veineux qui confirme le diagnostic. Identifie les formes œdémateuses et ischémiques pour évaluer le pronostic <i>Bilan étiologique</i> : recherche des facteurs de risque cardiovasculaires, bilan de thrombophilie si sujet jeune
Étiologies	Athérosclérose (50 %) Embolie (20 à 40 %) Thrombose inflammatoire (maladie de Horton, lupus, infectieuse, radique) Trouble de l'hémostase	Athérosclérose Trouble de l'hémostase Glaucome chronique à angle ouvert et hypertonie oculaire
Traitement	<i>Étiologique</i> : – corticothérapie intraveineuse en cas de maladie de Horton car risque de bilatéralisation – traitement anticoagulant si origine embolique <i>Symptomatique curatif</i> : – fibrinolyse in situ dans les 6 heures proposée mais non validée [3] – panphotocoagulation rétinienne si se complique d'une néovascularisation (20 % d'évolution vers une rubéose irienne en cinq ans) [4]	<i>Équilibrer les facteurs de risque cardiovasculaires</i> <i>Symptomatique curatif</i> : – médical : aucun traitement n'a l'AMM; les antiplaquet-taires sont utilisés – hémofiltration/érythrocytaphérèse : efficace [5] mais contre-indications nombreuses – laser : panphotocoagulation rétinienne en cas d'ischémie étendue – injections intravitréennes d'anti-VEGF (ranibizumab, Lucentis®) ou de cortisone retard (dexaméthasone, Ozurdex®) pour le traitement de l'œdème maculaire (AMM) – une surveillance rapprochée ophtalmologique est primor-diale au cours des trois premiers mois
Pronostic	Les lésions rétinienne sont définitives après 100 minutes Le pronostic est défavorable	Mauvais pour les formes ischémiques (un quart des cas) [6] Risque de glaucome néovasculaire (fig. 18.4) <i>En cas d'OBVR</i> : pas de glaucome néovasculaire mais risque accru d'hémorragie intravitréenne

AGF : angiographie à la fluorescéine; AMM : autorisation de mise sur le marché.

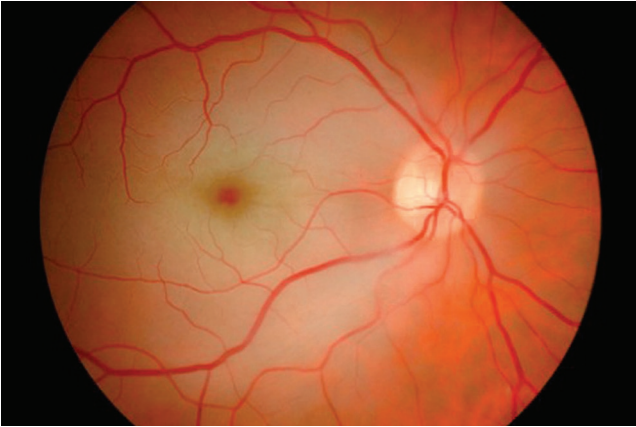


Fig. 18.1 Image du fond d'œil d'une occlusion de l'artère centrale de la rétine de l'œil droit.

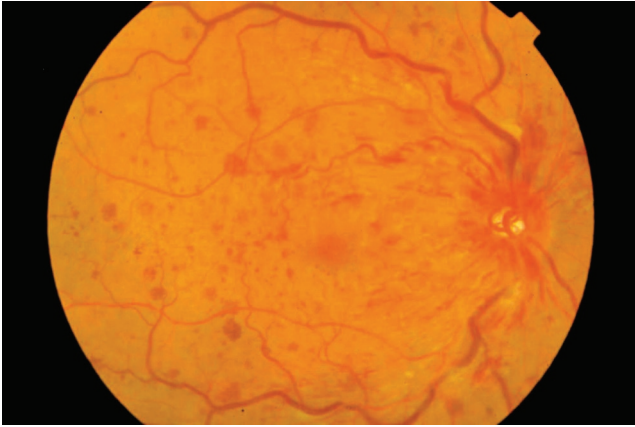


Fig. 18.2 Image du fond d'œil d'une occlusion veineuse rétinienne de l'œil droit.

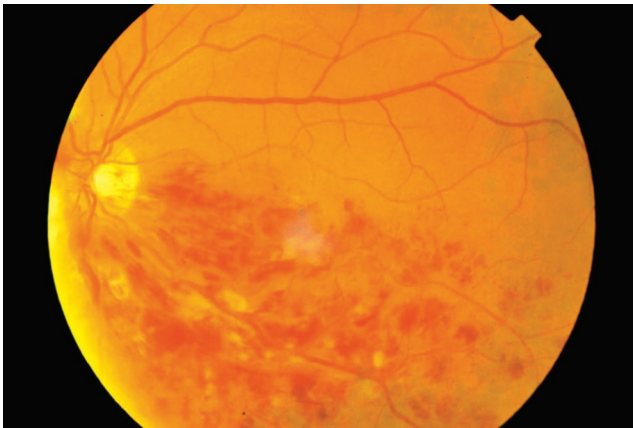


Fig. 18.3 Image du fond d'œil d'une occlusion de branche veineuse rétinienne temporelle inférieure de l'œil gauche.

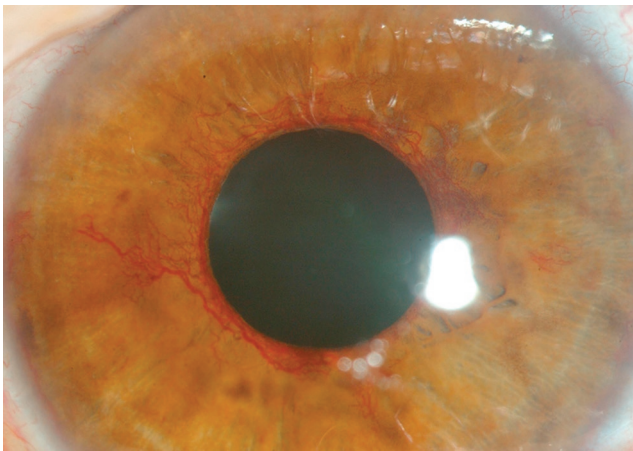


Fig. 18.4 Rubéose irienne avec glaucome néovasculaire.

Le réseau artériel est de type terminal, incapable de développer une suppléance vasculaire en cas d'occlusion.

Vascularisation veineuse

Le drainage veineux de la rétine est assuré principalement par les veinules périphériques de petit calibre qui convergent pour donner les veines temporales et nasales. La jonction de ces branches forme au niveau de la papille la veine centrale de la rétine.

Conclusion

Les occlusions vasculaires rétiniennes sont les principales manifestations oculaires de la pathologie cardiovasculaire. Avec ou sans antécédents d'accidents cardiovasculaires, elles constituent un signe d'alarme qui doit impliquer une prise en charge multidisciplinaire.

Références

- [1] Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, et al. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population : the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2006 ; 124 : 726–32.
- [2] Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. Retinal emboli and cardiovascular disease : the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2003 ; 101 : 173–80, discussion : 180–2.
- [3] Richard G, Lerche RC, Knospe V, et al. Treatment of retinal arterial occlusion with local fibrinolysis using recombinant tissue plasminogen activator. *Ophthalmology* 1999 ; 106 : 768–73.
- [4] Duker JS, Sivalingam A, Brown GC, et al. A prospective study of acute central retinal artery obstruction. The incidence of secondary ocular neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1991 ; 109 : 339–42.
- [5] Mohamed Q, McIntosh RL, Saw SM, et al. Interventions for central retinal vein occlusion : an evidence-based systematic review. *Ophthalmology* 2007 ; 114 : 507–19, 524.
- [6] Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A, et al. Prognostic factors for retinal vein occlusion : prospective study of 175 cases. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 551–60.

Thromboses du petit bassin et ovariennes

C. Chauleur, T. Raia

PLAN DU CHAPITRE

Anatomie	177	Diagnostic	178
Étiologies	178	Traitement	178
Clinique	178	Conclusion	179

Les thromboses veineuses profondes (TVP) pelviennes sont des entités connues mais rares, survenant le plus souvent dans le post-partum avec une incidence de l'ordre de 0,05 à 0,18 % et jusqu'à 2 % après une césarienne [1]. Néanmoins, ces thromboses se rencontrent aussi dans d'autres pathologies pelviennes compressives, inflammatoires ou carcinologiques. Dans près de 50 % des cas, il s'agit de thromboses ovariennes [2]. Toutefois, il est fréquent qu'elles surviennent simultanément dans un contexte de geste invasif [3]. Leur diagnostic reste encore un challenge et est encore trop souvent évoqué en dernière intention.

Anatomie

Les veines pelviennes et tout le réseau veineux génital se drainent préférentiellement dans la veine iliaque interne et plus accessoirement dans les veines iliaque externe, iliaque commune, rectale supérieure et ovarienne (fig. 19.1) [4]. Ce réseau veineux résulte de nombreuses anastomoses des veines avalvulaires vésicales, utérines, rectales, vaginales, pariétales et des plexus veineux pelviens (fig. 19.2 et

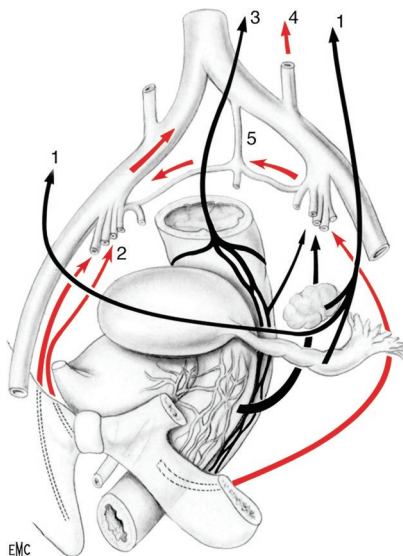


Fig. 19.1 Drainage pelvien habituel (d'après P. Kamina). 1. Veine ovarique; 2. veine iliaque interne; 3. veine rectale supérieure; 4. veine lombaire ascendante; 5. plexus sacral. Source : EMC.

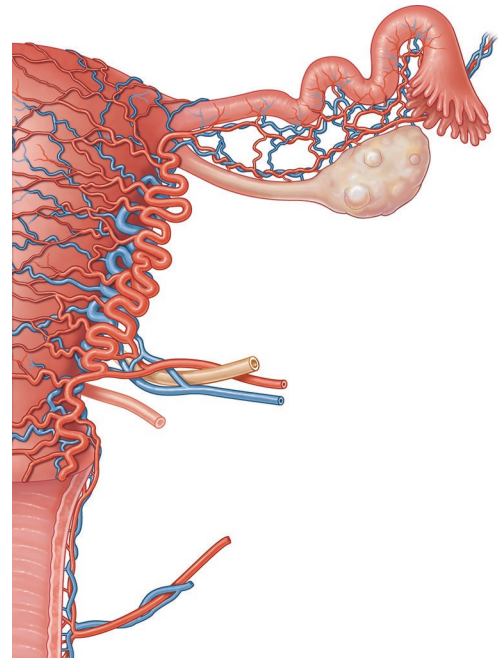


Fig. 19.2 Réseau d'anastomoses complexes utéro-ovariennes. Source : Gray's Atlas of Anatomy

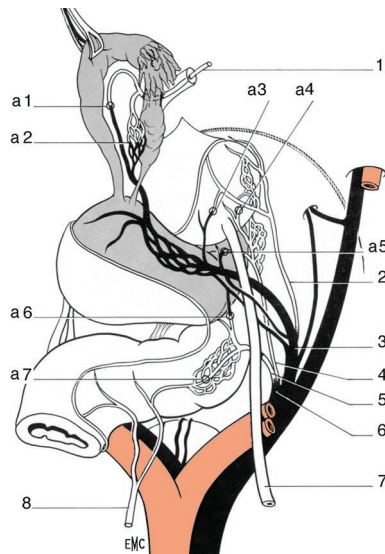


Fig. 19.3 Anastomoses des veines intrapelviennes (d'après P. Kamina). 1. Veine ovarique; 2. veine vésicale; 3. veine utérine; 4. veine vaginale; 5. veine rectale moyenne; 6. veine iliaque interne; 7. uretere; 8. veine rectale supérieure; A1/A2. anastomoses utéro-ovariques; A3. anastomose vésico-utérine; A4. anastomose vésicovaginale; A5. anastomose utérovaginale; A6. anastomose rectovaginale; A7. anastomose inter-rectale. Source : EMC.

19.3) [4]. Les veines ovariennes ont pour origine les plexus ovariens, tubaires, utérins, urétéraux et pariétaux. Elles se jettent à droite dans la veine cave et à gauche dans la veine rénale gauche. Du fait de la longueur de la veine ovarienne droite, de sa tortuosité et de ses valves bien souvent incompetentes, ces TVP sont dans 80 % des cas à droite [5, 6]. Par ailleurs, pendant la grossesse, le diamètre de la veine ovarienne habituellement de 3-4 mm est multiplié par trois, ce qui majore la stase et l'incompétence des valves. Enfin, en raison de la dextro-rotation de l'utérus gravide, on retrouve encore cette localisation droite préférentielle [7].

Étiologies

Ces thromboses sont classiquement des complications de la grossesse, mais elles peuvent survenir aussi lors de pathologies inflammatoires pelviennes, de chirurgies gynécologiques ou abdominales, de fibrome, de stimulation hormonale et enfin de cancer [3, 5, 6]. La physiopathologie résulte de la triade de Virchow avec une hypercoagulabilité, une stase veineuse et des anomalies pariétales. Un élément favorisant commun à ces thromboses semble être une infection pelvienne [2, 5, 7]. Les facteurs prothrombotiques congénitaux et acquis ont également été associés [1]. Les thromboses idiopathiques sont finalement exceptionnelles.

Clinique

Ces thromboses peuvent présenter des manifestations cliniques très variables. Elles peuvent être asymptomatiques et découvertes à l'occasion d'un bilan radiologique, en

particulier carcinologique [1, 6]. Dans le post-partum, elles sont le plus souvent découvertes lors de la première semaine et jusqu'à la quatrième semaine [1, 5]. Elles doivent donc être évoquées devant une fièvre (présente dans 80 % des cas) [1, 7], une tachycardie et des douleurs abdominales ou pelviennes [2, 7]. Compte tenu des réseaux d'anastomoses, les manifestations peuvent être digestives avec des nausées, des vomissements, un iléus, un ténésme, des épreintes et des manifestations urologiques comme des pollakiuries [2]. Le tableau peut mimer une appendicite, une endométrite, une pyélonéphrite ou une cholécystite avec parfois un ventre chirurgical d'irritation péritonéale [5, 7].

L'examen clinique est pauvre mais une masse latéro-utérine est palpable et l'inspection peut révéler un œdème ou des varices vulvaires [2].

Enfin, la révélation par une embolie pulmonaire est rare mais quelques cas ont été rapportés [6, 7].

Diagnostic

Le tableau est le plus souvent évocateur d'une pathologie infectieuse. Le bilan biologique met en évidence un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose et une CRP élevée. Les hémocultures, en particulier, dans le post-partum, peuvent révéler dans 30 % des cas des germes digestifs (*streptocoques*, *Escherichia coli*, bactéroïdes, etc.). Les autres prélèvements, l'ECBU et les prélèvements vaginaux, sont souvent stériles [2, 3].

Une échographie pelvienne et abdominale avec Doppler est souvent réalisée mais sa sensibilité est médiocre (50 %) et pourrait être meilleure par voie endovaginale, surtout si l'opérateur évoque le diagnostic [1, 2]. Elle peut mettre en évidence une image endoluminale hyperéchogène hétérogène sans signal au Doppler couleur [1]. Dans ce contexte, c'est souvent un diagnostic qui est établi par la TDM ou l'IRM dont les sensibilités et les spécificités sont excellentes, entre 90 et 100 %. Elles permettent d'établir l'ancienneté de la thrombose par l'hyper- ou l'hypodensité endoluminale et l'augmentation du diamètre de la veine [1, 2, 6]. L'IRM met en évidence des images caractéristiques en cocarde avec une hypo-intensité centrale et une inflammation périveineuse [2]. Elle constitue pour quelques équipes l'examen de choix [1]. Par ailleurs, ces deux examens permettent d'éliminer les diagnostics différentiels.

Traitement

Longtemps, le traitement a été chirurgical mais il fait actuellement appel aux anticoagulants à dose efficace associés à une antibiothérapie active sur les germes digestifs; toutefois, la durée de ces traitements n'est pas établie, que ce soit pour les antibiotiques ou les anticoagulants [1-3, 7]. Les antibiotiques sont en principe administrés pendant une à deux semaines. Pour les anticoagulants, ils ne sont pas différents de ceux utilisés pour les autres localisations thrombotiques mais la durée varie de quelques semaines à six mois en fonction de l'extension et du contexte. Ainsi, les thromboses post-chirurgie ou de découverte fortuite dans les pathologies carcinologiques ne nécessiteraient pour certains aucun

traitement anticoagulant [6, 8]. Cependant, les études sont peu nombreuses et aucune stratégie thérapeutique n'est clairement validée.

Un bilan de thrombophilie peut être proposé pour compléter le bilan étiologique, surtout pour les événements du post-partum. Le taux de récurrence est similaire aux autres thromboses et une prévention doit être envisagée après une thrombose gravidique en cas de nouvelle grossesse [2, 8].

Conclusion

La persistance d'une fièvre dans le post-partum ou après chirurgie avec un traitement antibiotique bien conduit doit conduire à rechercher une TVP pelvienne. L'écho-Doppler doit être complété par une TDM ou une IRM en cas de négativité. Le traitement, bien qu'encore discuté, repose sur une anticoagulation efficace associée à une antibiothérapie.

Références

- [1] Sharma P, Abdi S. Ovarian vein thrombosis. *Clin Radiol* 2012; 67 : 893–8.
- [2] Quarello E, Desbriere R, Hartung O, et al. [Postpartum ovarian vein thrombophlebitis : report of 5 cases and review of the literature]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2004; 33 : 430–40.
- [3] Nezhat C, Farhady P, Lemyre M. Septic pelvic thrombophlebitis following laparoscopic hysterectomy. *JSL* 2009; 13 : 84–6.
- [4] Kamina P. Petit bassin et périnée. Rectum et organes génitaux. Paris : Maloine; 1995. p. 77–80.
- [5] Romualdi E, Ageno W. Venous thrombosis at unusual site in women. *Thromb Res* 2011; 127 (Suppl. 3) : S86–S88.
- [6] Verde F, Johnson PT. One not to miss : ovarian vein thrombosis causing pulmonary embolism with literature review. *J Radiol Case Reports* 2012; 6 : 23–8.
- [7] Heavrin BS, Wrenn K. Ovarian vein thrombosis : a rare cause of abdominal pain outside the peripartum period. *J Emerg Med* 2008; 34 : 67–9.
- [8] Wysokinska EM, Hodge D, McBane RD. Ovarian vein thrombosis : incidence of recurrent venous thromboembolism and survival. *Thromb Haemost* 2006; 96 : 126–31.

Thromboses veineuses superficielles

F. Becker, C. Boissier, H. Décousus

PLAN DU CHAPITRE

Données générales	181	Thromboses veineuses superficielles et maladies thrombo-emboliques veineuses (TVP, embolie pulmonaire)	183
Données physiopathologiques et facteurs étiologiques	182	Traitement	184
Diagnostic	183	Maladie de Mondor	184

Les thromboses veineuses superficielles (TVS) rentrent dans l'histoire de la médecine en 1865 avec la description par A. Trousseau des « thrombophlébites migrantes » révélatrices d'un cancer viscéral [1]. Toutefois, les TVS ont surtout été considérées comme une complication bénigne de veines variqueuses ne justifiant pas d'examen complémentaire et relevant simplement d'un traitement symptomatique. La TVS ne rentrait pas dans le cadre de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) aux côtés de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). Cette opposition TVP/TVS apparaît aujourd'hui trop manichéenne.

La terminologie n'est pas univoque. Thromboses veineuses superficielles (*superficial vein thrombosis*) et thrombophlébite superficielle (*superficial thrombophlebitis* ou simplement *thrombophlebitis*) sont également utilisées dans la littérature. La réaction inflammatoire de la paroi et de l'espace périveineux est souvent présente, parfois très intense. Cependant, elle peut être absente, du moins cliniquement, et l'étendue des signes inflammatoires cutanés ne préjuge pas de l'étendue de la TVS. Au vu des données récentes, le terme thrombose veineuse superficielle est préférable (par opposition à thrombose veineuse profonde). En revanche, les termes « paraphlébites » et « périphlébites », encore parfois utilisés, doivent être bannis du langage médical car ils participent à la confusion et masquent souvent un diagnostic non établi. Plus gênant est le fait que les thrombophlébites superficielles induites par la sclérothérapie, les veinites post-injection, voire les thrombophlébites de diagnostic histologique, sont parfois incluses dans les séries, brouillant l'épidémiologie et la connaissance des TVS. Ce chapitre est centré sur les TVS des membres inférieurs et leur rapport à

la MTEV. Les thrombophlébites des membres supérieurs et du cou sont exclues. Elles sont le plus souvent secondaires à des injections ou à un cathéter intraveineux. En dehors de ce contexte, elles nécessitent une enquête étiologique comme toute TVS sur veine non variqueuse et de siège inhabituel. Le cas particulier de la « phlébite » de Mondor est abordé à la fin du chapitre, pour rappeler sa description initiale.

Au cours de ces cinq dernières années, la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la TVS a bénéficié d'études importantes comme CALISTO et STEPH [2, 3].

Données générales

Fréquence

Classiquement, les TVS sont fréquentes (aussi fréquentes que les TVP), et leur incidence croît nettement avec l'âge (risque multiplié par 35 chez la femme et 7 chez l'homme de la deuxième à la huitième décennie). Quelle que soit la tranche d'âge, elles sont deux fois plus fréquentes chez la femme (à l'inverse des TVP). L'âge moyen de survenue est de l'ordre de 60 ans [4–6]. Toutefois, ces données varient avec les modalités de prise en charge (recrutement, diagnostic, intérêt) et la définition de la TVS.

L'étude STEPH [3] réalisée sur un bassin de population adulte bien définie de 265 687 sujets a permis de recenser 171 TVS symptomatiques confirmées en écho-Doppler sur une durée d'un an (novembre 2011-novembre 2012), soit un taux annuel de TVS de 0,64 pour 1 000 habitants (IC95 % : 0,55–0,74). L'âge médian des patients était de 68 ans (écart interquartile : 56 à 79 ans), et 65 % étaient des femmes. Le taux annuel de TVS variait considérablement avec l'âge et

le sexe, de 0,04 pour mille chez les hommes de 18-39 ans à 2,19 pour mille chez les femmes de plus de 75 ans. Au titre du recrutement, il est intéressant de noter que 92 % des patients avaient consulté en premier lieu un praticien de médecine générale.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque sont les varices et l'insuffisance veineuse chronique, les traumatismes directs mais aussi les facteurs de risque classiques de MTEV et bien plus rarement une maladie de Behçet ou de Buerger. Si deux tiers à 85 % des TVS surviennent sur des veines variqueuses, cela n'exclut pas dans ces cas-là la présence possible d'autres facteurs étiologiques. L'étude POST [7] est une étude multicentrique, prospective et observationnelle, réalisée chez les médecins vasculaires français de 2005 à 2006, en pratique libérale (82 %) et hospitalière (18 %). Huit cent quarante-quatre patients ont été inclus avec une TVS symptomatique mesurant plus de 5 cm de long en échographie. Quatre-vingt-deux pour cent des patients avaient des varices, 38 % un défaut de mobilité [permanent (8 %) ou partiel récent (30 %)], 29 % avaient un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30, 22 % des antécédents de TVP ou d'embolie pulmonaire, 11 % une histoire néoplasique (6 % passée, 5 % active), 6 % une thrombophilie congénitale connue, 6 % une insuffisance cardiaque ou respiratoire, 6 % un syndrome infectieux ou une maladie auto-immune, et près de 4,5 % étaient dans un cadre obstétrical (grossesse ou post-partum).

Dans l'étude CALISTO [2], randomisée, multicentrique et internationale, portant sur 3 002 patients, comparant fondaparinux et placebo, 87 % des patients avaient des varices, 37 % avaient un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30, 12 % un passé de TVS, 7 % un passé de TVP ou d'embolie pulmonaire, et 2 % un antécédent de cancer.

Dans l'étude STEPH [3], 83 % des patients avaient des varices, 47 % un passé de MTEV, et 25 % un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30.

Les taux de thrombophilie congénitale, de cancer ou de risque de cancer associés sont diversement appréciés et diffèrent selon que l'on considère les TVS isolées ou associées à une TVP ou à une embolie pulmonaire, les premiers épisodes de TVS ou les TVS récidivantes, les cancers connus ou non, en rémission ou actifs, ou survenant à plus long terme (dans l'année ou au-delà d'un an), les patients sans ou avec antécédents personnels ou familiaux de MTEV [8-13]. Face à un premier épisode de TVS isolée chez un patient sans autre particularité clinique, il n'y a pas lieu d'entreprendre un bilan à la recherche d'une thrombophilie congénitale ou acquise [9, 14].

Dans la maladie de Behçet, les TVS sont présentes dans un quart des cas, volontiers déclenchées par un traumatisme, très inflammatoires et récidivantes. Dans la maladie de Buerger, elles sont présentes dans la moitié des cas, volontiers distales (pied), inaugurales ou évoluant parallèlement à la maladie.

Localisations

D'après les études réalisées ces dernières années :

- 60 à 80 % des TVS affectent la grande veine saphène (GVS), les deux tiers étant en GVS proximale. Dans

l'étude POST [7], 66 % des TVS concernaient la GVS ; la distance médiane entre la tête du thrombus GSV et la jonction saphénofémorale était de 23 cm (≤ 10 cm dans 29 % des cas). Dans l'étude STEPH [3], 53 % des TVS concernaient la GVS, et 33 % la GVS au niveau ou au-dessus du genou ;

- 10 à 20 % affectent la petite veine saphène (PVS) ; 17 % dans l'étude POST, 13 % dans l'étude STEPH ;
- 10 à 20 % affectent d'autres veines superficielles de membre inférieur ; 35 % dans l'étude POST, 59 % dans l'étude STEPH ;
- les TVS sont bilatérales dans 5 à 10 % des cas.

Dans l'étude POST comme dans l'étude STEPH, les TVS associées à une TVP ou à une embolie pulmonaire sont plus volontiers des TVS intéressant un tronc saphène (GVS, PVS), ce d'autant plus que la TVS intéresse la GVS sus-condylienne ou qu'elle s'étend de façon symptomatique vers la crosse de la GVS [15].

Le membre inférieur gauche serait plus touché que le droit.

Données physiopathologiques et facteurs étiologiques

Différents auteurs insistent sur la nécessité de classer les TVS en s'appuyant sur la triade de Virchow [16-20]. La stase (et la dégradation pariétale de la veine variqueuse) est le facteur princeps des TVS survenant sur une varice manifeste et particulièrement sur une ectasie (ou ampoule) variqueuse. Un facteur coagulation doit néanmoins être suspecté devant une TVS extensive d'un tronc saphène ou des TVS multiples dans la même unité de temps. En l'absence de varices, les facteurs coagulation ou paroi sont en première ligne. Le facteur pariétal va de la ponction veineuse, du traumatisme, à l'atteinte inflammatoire.

Ainsi, en se fondant sur la triade de Virchow, on est amené à distinguer :

- les TVS d'une ectasie variqueuse ou d'un court segment franchement variqueux ;
- les TVS extensives d'une veine variqueuse (en particulier TVS extensive de tronc saphène, notamment de la GVS) et les TVS multiples survenant dans différents territoires variqueux ;
- les TVS d'une veine non variqueuse, courtes ou extensives, uniques ou multiples (paradoxalement dites « sur veines saines »).

Les TVS courtes (thrombose d'ampoule variqueuse ou d'un segment variqueux < 5 cm) ont été le plus souvent exclues des études randomisées portant sur le traitement des TVS. La TVS segmentaire courte témoigne en règle de la stase importante dans un réseau variqueux. Elle peut être provoquée par un traumatisme, mais indique le plus souvent que la varice en cause relève d'un traitement radical (sclérothérapie, traitement endoveineux ou chirurgie d'exérèse). En elle-même, elle ne nécessite qu'un traitement symptomatique local de la douleur (anti-inflammatoire et bandage, ou évacuation et bandage) [21].

La distinction entre TVS sur veine variqueuse et TVS sur veine non variqueuse est facile sur un terrain variqueux manifeste ou lorsque la TVS survient sur une varice tor-

tueuse de gros calibre ou, à l'opposé, lorsque la TVS affecte une veine d'allure normale de petit calibre (<3 mm). Elle est plus aléatoire lorsque la TVS survient sur une veine peu dilatée (3 à 5 mm) et plutôt rectiligne.

La TVS saphène extensive peut être une complication évolutive de varices ou la première manifestation d'une thrombophilie congénitale ou acquise. Il faut savoir se demander pourquoi tel patient porteur de varices saphènes anciennes bien tolérées voit soudain apparaître une thrombose massive, extensive, de sa saphène variqueuse. Cette TVS variqueuse inopinée peut révéler une néoplasie.

Les TVS d'une veine non variqueuse, en l'absence de facteur iatrogène ou de toxicomanie évidents, surtout si elles sont récidivantes et migrantes, sont suspectes d'être secondaires à une affection qu'il n'est pas toujours facile de déterminer d'emblée. La liste des affections en cause est longue. La biopsie de la TVS est exceptionnellement utile (maladie de Behçet).

Hors affection connue susceptible de se compliquer d'une TVS ou contexte clinique suspect, il convient de prendre pour règle que les TVS sont d'emblée à probabilité élevée d'être secondaires dans les cas suivants :

- extensives multiples ou bilatérales (variqueuses ou non) ;
- de survenue ou de siège inhabituel eu égard aux antécédents veineux ;
- associées à une TVP sans lien anatomique direct avec elles ;
- sur veine non variqueuse (hors facteur traumatique clair).

Il en est de même de la récurrence de TVS dans des territoires différents (TVS « migrants » et « saltans »), ce d'autant plus qu'il n'y a pas de syndrome variqueux majeur diffus.

Diagnostic

Les TVS se manifestent classiquement par un cordon inflammatoire douloureux, de longueur apparente variable, sur un trajet veineux superficiel, parfois entouré d'un placard d'hypodermite dans l'axe du cordon. La phase aiguë passée, la peau en regard prend souvent une teinte brunâtre longue à disparaître et le cordon diminue de calibre avec l'involution du thrombus et la fibrose de la veine. Le diagnostic positif de TVS pose peu de problèmes, sauf en cas de TVS courte qui peut prêter à confusion avec une hypodermite nodulaire.

Le large accès à l'écho-Doppler a fait évoluer la vision classique de la TVS. Il a confirmé la notion empirique selon laquelle la clinique n'est pas fiable pour situer la tête du thrombus. La classique sémiologie bruyante de la TVS saphène est également sujette à caution ; en effet, il n'est pas exceptionnel de trouver une TVS extensive cliniquement muette en présence d'une suspicion d'embolie pulmonaire ou de TVP. De même, en présence d'une TVS symptomatique, on peut trouver d'autres TVS asymptomatiques dans d'autres territoires sur le même membre ou sur le membre controlatéral. On peut trouver une TVP asymptomatique sans rapport direct avec la TVS symptomatique.

La réalisation d'un écho-Doppler complet est devenue indispensable devant toute suspicion de TVS. L'objectif est de confirmer le diagnostic (forme cylindrique hypoéchogène, non compressible sous la sonde, sur le trajet d'une veine identifiée), de caractériser la TVS identifiée (siège

exact, étendue, distance de la tête du thrombus à la jonction saphénofémorale ou saphénopoplitée, extension à la voie profonde) et de rechercher d'autre(s) localisation(s) de TVS ou de TVP aux deux membres inférieurs [2, 6, 7, 21, 22].

Après un examen écho-Doppler exhaustif, il n'est pas nécessaire de planifier un examen de suivi à court terme [23].

Thromboses veineuses superficielles et maladies thrombo-emboliques veineuses (TVP, embolie pulmonaire)

Les TVS saphènes ne peuvent plus être considérées comme bénignes quant au risque de MTEV associée. Toutefois, les biais de recrutement et de diagnostic et la taille des différentes séries conduisaient à une large hétérogénéité dans les chiffres et les points de vue, comme en témoignent les chiffres suivants : 3 à 65 % de TVP, 2 à 13 % d'embolies pulmonaires symptomatiques, 20 à 33 % d'embolies pulmonaires asymptomatiques associées aux TVS ou survenant dans le très court terme [6, 24–28]. Les séries de grande ampleur ont changé la donne.

Dans l'étude POST [7], un patient sur quatre avait une TVP associée (9,7 % proximale, 13,5 % distale) et 3,9 % avaient une embolie pulmonaire symptomatique documentée. Durant le suivi de trois mois, il a été observé 2,8 % de TVP et 0,5 % d'embolie pulmonaire. Si on ajoute les récurrences de TVS et les extensions à la jonction saphénofémorale, on obtient un taux de 10 % de récurrence d'événement thrombo-embolique à trois mois.

Ces taux de TVP et d'embolie pulmonaire concomitantes de la TVS index ont été confirmés dans l'étude épidémiologique STEPH [3] avec un patient sur quatre ayant une TVP (11,7 % proximale, 13,5 % distale) et un patient sur vingt (4,7 %) ayant une embolie pulmonaire symptomatique au moment du diagnostic de la TVS.

Secondairement, la TVS apparaît comme un marqueur de risque de MTEV ; ainsi, dans la MEGA Study [28], un antécédent de TVS symptomatique documenté multiplie par 6,3 le risque de TVP et par 3,9 celui d'embolie pulmonaire.

La TVS ne doit plus être vue seulement comme une affection bénigne distincte de la MTEV. Hors thrombose d'ampoule variqueuse, elle doit être intégrée au cadre global de la MTEV avec un taux important de TVP ou d'embolies pulmonaires contemporaines de la TVS et un risque ultérieur non négligeable de MTEV (ce qui n'implique pas que la TVP ou l'embolie pulmonaire soit toujours la cause directe de la TVS).

La relation TVS-TVP ne se limite pas à la possibilité d'extension d'une TVS saphène à la voie profonde via la crosse de saphène. La TVP peut :

- être concomitante de la TVS :
 - extension de la TVS via la jonction saphénofémorale ou saphénopoplitée ou une perforante (essentiellement les perforantes centrées sur un tronc saphène),
 - TVP homolatérale sans lien direct avec la TVS,
 - TVP controlatérale ;
- survenir au décours de la TVS (décours immédiat ou dans le court terme) avec ou sans lien direct avec la TVS.

Pour les TVS saphènes extensives, il importe de distinguer le patient vu en première intention avec une thrombose d'un tronc saphène étendue vers la crosse (on ne sait pas de quand date l'extension proximale) et le patient suivi pour une TVS saphène tronculaire chez qui on constate une extension vers la crosse (on peut dater l'extension et évaluer sa sensibilité au traitement anticoagulant).

Traitement

Les recommandations de l'AFSSAPS 2009 [29] pour le traitement des TVS ne sont plus complètement d'actualité depuis la publication de CALISTO, comparant fondaparinux 2,5 mg pendant 45 jours *versus* placebo sur 3 000 patients avec une TVS étendue sur plus de 5 cm, n'atteignant pas la jonction saphénofémorale, sans TVP ni embolie pulmonaire associée [2].

Schématiquement :

- la découverte d'une TVP lors de l'examen systématique des troncs profonds ramène le problème à celui de la TVP (TVP distale, TVP proximale). Il en est bien sûr de même en cas d'embolie pulmonaire associée ;
- en l'absence de TVP ou d'embolie pulmonaire associée, une TVS isolée limitée (< 5 cm de long) est du domaine du traitement anti-inflammatoire local (très faible risque de MTEV, en tout cas risque de MTEV très inférieur au risque iatrogène des anticoagulants). Une thrombectomie à la lancette peut également être proposée face à une thrombose d'ampoule variqueuse hyperalgique ;
- une TVS saphène extensive de la GVS atteignant la crosse est dans le doute traitée initialement comme une TVP. La thrombectomie n'est pas recommandée [30]. Dans les autres cas de figure (TVS récente isolée > 5 cm dont le pôle supérieur est situé à plus de 3 cm de la jonction saphénofémorale), les résultats positifs de CALISTO [2] conduisent à proposer un traitement par fondaparinux à dose préventive (2,5 mg/j) pendant 45 jours. Cette prescription a été critiquée pour des raisons de coût/efficacité [31], mais a néanmoins été reprise pour l'essentiel par l'ACCP (American College of Chest Physicians) 2012 [32] et Cochrane [33, 34]. L'ACCP 2012 recommande le fondaparinux 2,5 mg/j ou une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose préventive pendant 45 jours (grade 2B). Cochrane fait la même recommandation en précisant que si le fondaparinux et l'HBPM sont équivalents pour le risque d'extension et de récurrence de la TVS, le risque de TVP ou d'embolie pulmonaire est sans doute mieux prévenu par le fondaparinux sans augmentation du risque hémorragique.

Dans tous les cas de figure, une compression, de préférence par bandages ou bas cuisse si la TVS atteint le genou, doit être prescrite au moins pour son effet antalgique.

Maladie de Mondor

Le nom d'Henri Mondor est resté attaché à une « phlébite » superficielle assez particulière de la paroi thoracique, probablement déjà décrite par N. Fiessinger et P. Mathieu (1922). M. Favre et P. Sedaillan (1929) ont parlé de « phlébite fil de fer » pour des cas analogues aux membres inférieurs chez

des tuberculeux. La description clinique détaillée de Mondor date de 1939 dans une publication intitulée « Tronculite sous-cutanée subaiguë de la paroi thoracique antéro-latérale » : « cordon fort, mince, dur, isolé de toute périphlébite ». Cette absence de réaction inflammatoire périveineuse apparaît comme un élément important du diagnostic positif et différentiel. Ce n'est que cinq ans plus tard qu'il affirma qu'il s'agissait bien d'une « phlébite » par la mise en évidence d'hématies dans la lumière de ce petit conduit [35, 36]. On parla par la suite d'endophlébite thrombosante et oblitérante, épargnant la gaine périveineuse, évoluant à terme vers un cordon fibreux plein, analogue à ce que produit une injection sclérosante.

La description initiale de Mondor concernait le segment thoracique d'une veine superficielle vestigiale thoraco-épigastrique étendue de l'aisselle au pli de l'aîne. L'affection était idiopathique ou de découverte fortuite, ou bien il y avait notion de facteur déclenchant. Assez rapidement, il est apparu qu'il existait d'autres localisations de ces « phlébites fil de fer » : cervicale, antébrachiale, brachiale, péniennne, fémorale et jambière. Dans la littérature contemporaine, les *case-reports* de « penile Mondor's disease » sont presque les plus fréquents.

La maladie de Mondor touche également les deux sexes à l'âge adulte. Un traumatisme déclenchant est fréquent (traumatisme franc, traumatisme opératoire, microtraumatismes et frottements à répétition). La notion d'infection récente n'était pas rare à l'époque de Mondor. Des cas de TVS de la paroi thoracique ont été rapportés, révélant un cancer du sein ou toute thrombophilie acquise ou congénitale, mais leur description ne correspond pas à la description initiale de Mondor. Il s'agit de TVS qui seraient cliniquement banales si elles n'étaient pas de siège inhabituel au niveau de la paroi thoracique ou thoraco-abdominale sur une veine non variqueuse non soumise à la stase. Leur qualification en phlébite de Mondor est source de confusion et donne raison à ceux qui plaident pour la suppression des éponymes.

Dans sa description initiale, la « phlébite » de Mondor est le plus souvent de début silencieux : le patient constate un jour une corde sous-cutanée qui l'amène à consulter. Lorsque le début est sur le mode inflammatoire, l'évolution se fait spontanément en quelques jours vers un cordon fibreux rectiligne de quelques millimètres de calibre et une trentaine de centimètres de long. En règle générale, l'aspect est assez typique pour qu'il suffise d'en avoir vu une pour reconnaître les autres. Si l'on reste fidèle à la description de Mondor, la biologie est sans particularité et l'évolution spontanée vers la guérison sans séquelles est la règle.

Références

- [1] Van Doormaal FF, Atalay S, Brouwer HJ, et al. Idiopathic superficial thrombophlebitis and the incidence of cancer in primary care patients. *Ann Fam Med* 2010; 8 : 47-50.
- [2] Décousus H, Prandoni P, Mismetti P, et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010; 363 : 1222-32.
- [3] Frappé P, Buchmuller-Cordier A, Bertolotti L, et al. Annual diagnosis rate of superficial-vein thrombosis of the lower limbs : the STEPH community-based study. *J Thromb Haemost* 2014; 12 : 831-8.

- [4] Décousus H, Epinat M, Guillot K, et al. Superficial vein thrombosis, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9 : 393–7.
- [5] Di Minno G, Mannucci PM, Tufano A, et al. The first ambulatory screening on thromboembolism : a multicentre, cross-sectional, observational study on risk factors for venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3 : 1459–66.
- [6] Binder B, Lackner HK, Salmhofer W, et al. Association between superficial vein thrombosis and deep vein thrombosis of the lower extremities. *Arch Dermatol* 2009; 145 : 753–7.
- [7] Decousus H, Quéré I, Presles E, et al. Superficial vein thrombosis and venous thromboembolism, a large prospective epidemiological study. *Ann Intern Med* 2010; 152 : 218–24.
- [8] van Doormaal FF, Atalay S, Brouwer HJ, et al. Idiopathic superficial thrombophlebitis and the incidence of cancer in primary care patients. *Ann Fam Med* 2010; 8 : 47–50.
- [9] Prandoni P, Casiglia E, Tikhonoff V, et al. Calisto Investigators. The risk of subsequent cancer and arterial cardiovascular events in patients with superficial vein thrombosis in the legs. *Blood* 2011; 118 : 4719–22.
- [10] Sørensen HT, Sværke C, Farkas DK, et al. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48 : 586–93.
- [11] Karathanos Ch, Sfyroeras G, Drakou A, et al. Superficial vein thrombosis in patients with varicose veins : role of thrombophilia factors, age and body mass. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43 : 355–8.
- [12] Cosmi B, Filippini M, Campana F, et al. Risk factors for recurrent events in subjects with superficial vein thrombosis in the randomized clinical trial SteFlux (Superficial Thromboembolism Fluxum). *Thromb Res* 2014; 133 : 196–202.
- [13] Legnani C, Cini M, Cosmi B, et al. Inherited and acquired thrombophilic alterations in patients with superficial vein thrombosis of lower limbs. *Thromb Haemost* 2014; 111 : 1194–6.
- [14] Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, et al. French group on haemostasis and thrombosis; French Society of vascular medicine. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease : a French consensus guideline. *J Mal Vasc* 2009; 34 : 156–203.
- [15] Leizorovicz A, Becker F, Buchmüller A, et al. Clinical relevance of symptomatic superficial-vein thrombosis extension : lessons from the CALISTO study. *Blood* 2013; 122 : 1724–9.
- [16] Browse NL, Burnand KG, Irvine AT, et al. Diseases of the veins (Chapter 6, Chapter 23). 2nd ed. Londres : Arnold; 1999.
- [17] Becker F. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *Rev Prat* 1996; 46 : 1225–8.
- [18] Ascher E, Hingonari A. Superficial thrombophlebitis. In : Gloviczki P, Yao JST, editors. *Handbook of venous disorders*. 2nd ed. Londres : Arnold; 2001, Guidelines of the American venous forum.
- [19] Leon LR, Labropoulos N. Superficial vein thrombosis and hypercoagulable states : the evidence. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2005; 17 : 43–6.
- [20] Leon L, Giannoukas AD, Dodd D, et al. Clinical significance of superficial vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29 : 10–7.
- [21] De Maeseneer MGR. Superficial thrombophlebitis of the lower limb : practical recommendations for the diagnosis and treatment. *Acta Chir Belg* 2005; 105 : 145–7.
- [22] Quéré I, Leizorovicz A, Galanaud JP, et al. Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis (POST) Study Investigators, et al. Superficial venous thrombosis and compression ultrasound imaging. *J Vasc Surg* 2012; 56 : 1032–8.
- [23] Quenet S, Laroche JP, Bertoletti L, et al. Value of a planned compression ultrasonography after an isolated superficial vein thrombosis : results from a prospective multicentre study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012; 43 : 233–7.
- [24] Wichers IM, Di Nisio M, Büller HR, et al. Treatment of superficial vein thrombosis to prevent deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a systematic review. *Haematologica* 2005; 90 : 672–7.
- [25] Marchiori A, Mosen A, Prandoni P. Superficial vein thrombosis : risk factors, diagnosis and treatment. *Sem Thromb Haemost* 2006; 32 : 737–43.
- [26] Vesalio Investigators Group. High vs low doses of LMWH for the treatment for the treatment of superficial vein thrombosis of the legs : a double-blind randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005; 3 : 1152–7.
- [27] The Stenox Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of low-molecular weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; 163 : 1657–63.
- [28] van Langevelde K, Lijfering WM, Rosendaal FR, et al. Increased risk of venous thrombosis in persons with clinically diagnosed superficial vein thrombosis : results from the MEGA study. *Blood* 2011; 118 : 4239–41.
- [29] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. novembre 2009.
- [30] Lozano F, Almazan A. LMWH versus saphenofemoral disconnection for the treatment of above-knee greater saphenous thrombophlebitis : a prospective study. *Vasc Endovasc Surg* 2003; 37 : 415–20.
- [31] Blondon M, Righini M, Bounameaux H, et al. Fondaparinux for isolated superficial vein thrombosis of the legs : a cost-effectiveness analysis. *Chest* 2012; 141 : 321–9.
- [32] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl. 2) : e419S–94S.
- [33] Di Nisio M, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4, CD004982.
- [34] Di Nisio M, Middeldorp S. Treatment of lower extremity superficial thrombophlebitis. *JAMA* 2014; 311 : 729–30.
- [35] Mondor H. Tronculite sous-cutanée subaiguë de la paroi thoracique antéro-latérale. *Mem Acad Chir* 1939; 65 : 1271–8.
- [36] Mondor H. Phlébite en cordon de la paroi thoracique. *Bull Acad Chir* 1944; 96–8.

Thrombophilie génétique

G. Pernod, M. Alhenc-Gelas, P. Morange

PLAN DU CHAPITRE

Déficits héréditaires en inhibiteurs de la coagulation	189	Autres causes de prédisposition héréditaire au risque thrombotique.	194
Résistance à la protéine C activée et facteur V Leiden	193	Expression clinique des facteurs biologiques génétiques	195
Polymorphisme G 20210 A du gène de la prothrombine	194	Diagnostic biologique des facteurs de risque	198
		Conclusion.	199

La découverte du déficit en antithrombine en 1965 a ouvert la voie au concept de prédisposition génétique à la thrombose. Des facteurs biologiques de risque, encore appelés « thrombophilies biologiques », ont ainsi été décrits, et retrouvés chez près de 40 % des familles présentant des thromboses veineuses. Leur expression phénotypique s'exprime le plus souvent lorsque des facteurs favorisants environnementaux sont présents – chirurgie, traitement hormonal, etc.

Déficits héréditaires en inhibiteurs de la coagulation

Antithrombine

Structure de l'antithrombine

L'antithrombine (AT) est une glycoprotéine synthétisée par l'hépatocyte. Sa concentration plasmatique est de 0,2 mg/mL et sa demi-vie d'environ trois jours [1].

Elle comprend deux régions distinctes d'importance fonctionnelle (fig. 21.1) : la première est impliquée dans la liaison à l'héparine, son cofacteur, et la seconde contient le site actif,

Fonction de l'antithrombine

L'AT appartient à la famille des inhibiteurs de sérine protéase ou serpins. Elle est le principal inhibiteur plasmatique irréversible de la thrombine et du facteur Xa. L'AT n'a pas d'action sur la thrombine ou le FXa fixés à la fibrine ou à la surface des plaquettes activées.

L'interaction entre l'AT et les sérine protéases cibles est lente. L'héparine augmente d'environ deux mille fois la vitesse d'inhibition de la thrombine. L'inhibition du FXa requiert uniquement une séquence pentasaccharidique de l'héparine liant l'AT. Au contraire, l'inhibition de la thrombine nécessite des chaînes plus longues d'héparine.

Cela explique les propriétés anti-IIa ou anti-Xa différentes pour les différentes héparines de bas poids moléculaire, en fonction de la longueur des chaînes de ces molécules (fig. 21.2). Le fondaparinux qui contient uniquement le pentasaccharide n'exerce qu'une activité anti-Xa.

Déficits constitutionnels en antithrombine

Le déficit constitutionnel en AT est de transmission autosomique dominante. Sa pénétrance est variable.

Les déficits quantitatifs (type I) sont le fait de la synthèse réduite d'une protéine normale. Ils sont ainsi caractérisés par une diminution à la fois de la concentration de la protéine et de son activité. Ces déficits sont les plus fréquents. Ils résultent dans 70 à 80 % des cas de mutations ponctuelles, micro-insertions ou microdélétions. Les déficits qualitatifs (type II) sont le fait de la synthèse d'une protéine anormale. Ils sont caractérisés par une concentration normale de la protéine et une réduction de la capacité de celle-ci à inactiver les protéases cibles comme la thrombine ou le FXa (*type II reactive site* ou II RS) ou à fixer l'héparine (*type II heparin binding site* ou II HBS). Un cas particulier est représenté par le type II PE (pléiotropique), responsable d'une protéine non fonctionnelle présente en quantité réduite [2]. La distinction est importante car le type de déficit conditionne le risque thrombotique. En effet, le déficit de type II HBS engendre un risque beaucoup plus faible, proche de celui des sujets non déficitaires, lorsqu'il est présent à l'état hétérozygote. Une étude rétrospective récente sur une cohorte de 377 patients porteurs d'un déficit en AT a permis de préciser le potentiel thrombogène des différents types de déficit et des mutations en cause. Le risque thrombotique apparaît moindre chez les patients porteurs d'une mutation ponctuelle faux sens par rapport aux porteurs de mutation non-sens. Cette étude confirme d'autre part le risque thrombo-embolique veineux faible associé à la présence d'une mutation de type II HBS (tableau 21.1) [3].

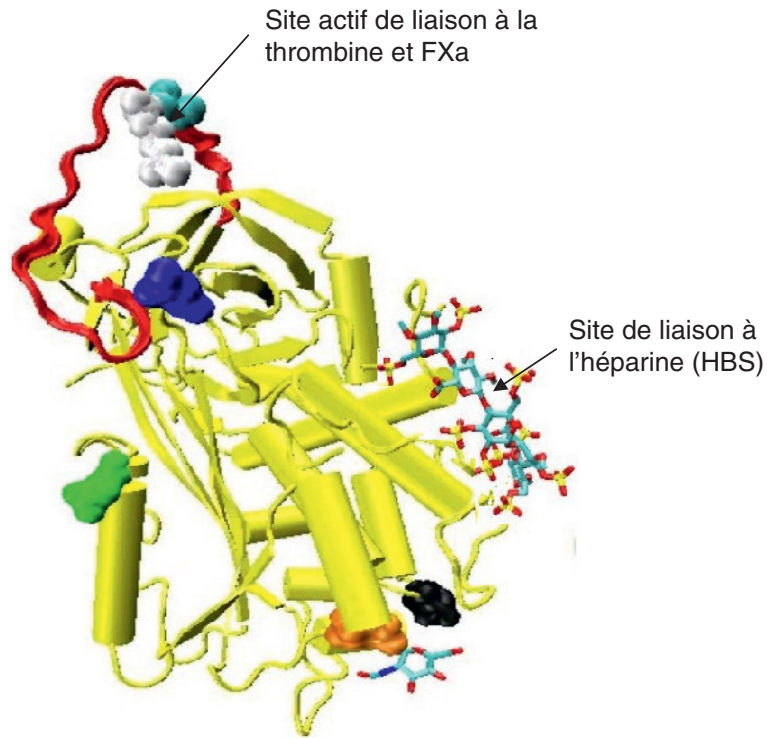


Fig. 21.1 Structure tridimensionnelle de l'AT. Sont notamment représentés les deux sites fonctionnels principaux de la molécule : le site liant l'héparine et le site actif. *Source : K. Murphy*

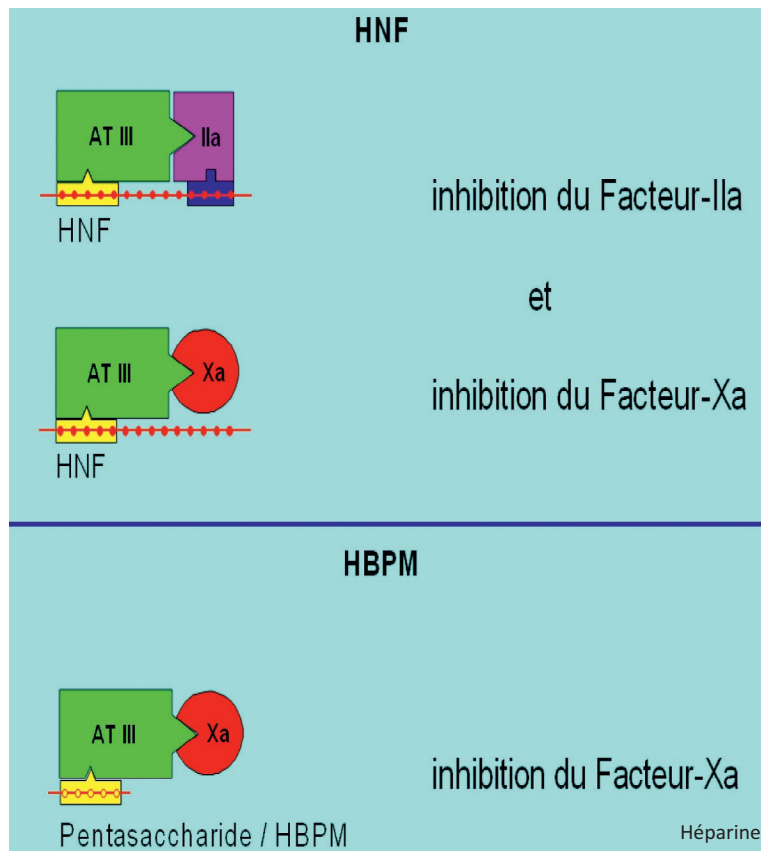


Fig. 21.2 Interaction de l'AT avec les sérine protéases cibles, thrombine et FXa en présence d'héparine. L'inhibition du FXa requiert uniquement la séquence pentasaccharidique minimale de l'héparine. L'interaction avec la thrombine nécessite la formation d'un complexe ternaire AT-héparine-thrombine, et donc des chaînes d'héparine plus longues.

Tableau 21.1 Prévalence de MTEV en fonction du type de déficit ou de mutation [3].

	Prévalence MTEV
Mutation faux sens (<i>versus</i> mutation non-sens)	41 % (<i>versus</i> 72,8 %) HR : 0,5 [0,36–0,7], $p < 0,01$
Type II HBS (<i>versus</i> autre type II et type I)	16 % (<i>versus</i> 54–73 %) HR : 0,3 [0,17–0,51], $p < 0,001$

MTEV : maladie thrombo-embolique veineuse.

L'âge moyen de survenue du premier épisode de MTEV est 39 ans pour les mutations faux sens, *versus* 25 pour les mutations non-sens ($p < 0,001$). La médiane de période sans thrombose est de 17 ans en cas de déficit de type I, alors que pour les types II HBS, seulement 25 % des patients ont développé une thrombose à l'âge de 47 ans. La plus forte prévalence d'EP associée se retrouve dans le type I (41 % *versus* 0 à 27 % dans les types II). Enfin, au sein même du déficit de type II HBS, le degré de risque pourrait être fonction de la mutation causale. Le potentiel thrombogène du déficit en AT est très hétérogène, fonction du type de déficit (quantitatif/qualitatif) et des mutations en cause, ce qui justifie la nécessité d'une caractérisation complète.

Les déficits homozygotes sont extrêmement rares (car probablement le plus souvent létaux avant la naissance) et ne sont rencontrés que pour des anomalies de type II HBS ou quelques variants instables modérément ou peu délétères.

Dosage

Le dépistage des déficits en AT repose sur la mesure de l'activité cofacteur de l'héparine, altérée dans tous les types de déficit. La caractérisation du type, indispensable à l'évaluation du risque thrombotique du déficit, nécessite ensuite la réalisation d'un dosage immunologique. Le génotypage est utile pour les déficits de type II et pour les taux d'AT difficilement interprétables. À la naissance, le taux moyen d'AT est de l'ordre de 60 %. Les valeurs « normales » de l'adulte (80–120 %) sont atteintes à partir d'un an (tableaux 21.2 et 21.3). Une diminution très modérée de la concentration d'AT (de l'ordre de 10 à 20 %) peut s'observer de manière inconstante au cours de la grossesse.

Enfin, un certain nombre de situations cliniques s'accompagnent de déficits acquis : insuffisance hépatocellulaire (par diminution de la synthèse), syndrome néphrotique (par fuite urinaire imparfaitement compensée), thromboses étendues et coagulation intravasculaire disséminée (par consommation). Les héparines non fractionnées et héparines de bas poids moléculaire comportant un fort pourcentage de chaînes longues, administrées à doses « curatives », peuvent entraîner une diminution moyenne de 20 % de l'AT circulante, de même que certaines thérapeutiques (œstrogènes, L-asparaginase, etc.).

Le système protéine C-protéine S

Le système protéine C-protéine S (PC-PS) constitue un système anticoagulant physiologique majeur, tout particulièrement au niveau de la microcirculation où la surface endothéliale est très importante. La protéine C activée, en association avec son cofacteur, la protéine S, dégrade les FVa et FVIIIa.

Tableau 21.2 Valeurs de référence d'AT, protéine C et protéine S en fonction de l'âge (d'après Aujard [4]).

	Fœtus 18-23 SA	Nouveau-né à terme	Enfant < 6 mois	Enfant > 6 mois
AT activité (%)	18 ± 5	30–90	40–90	80–120
AT antigène (%)	16,7 ± 4,2	30–70	40–90	80–120
PC activité (%)	12,3 ± 2,6	31,9 ± 6,7	58,5 ± 12,1	75,8 ± 11
PC antigène (%)	9,9 ± 2,8	31 ± 5,6	12,1	
PS totale (%)	11,2 ± 2,4	32,5 ± 7,6	?	?
PS libre (%)	26,7 ± 4,3	46 ± 12,9		

PC : protéine C ; PS : protéine S.

Structure de la protéine C

La protéine C est une glycoprotéine vitamino-K-dépendante, synthétisée par l'hépatocyte. La concentration plasmatique est de 3 à 5 mg/L. Sa demi-vie est courte, de 6 à 8 heures [1]. La forme mature de la molécule est formée de deux chaînes. L'extrémité N-terminale de la chaîne légère contient notamment neuf résidus d'acide gamma-carboxyglutamique (GLA) indispensables à sa fixation par le calcium aux phospholipides. La chaîne lourde contient un site de clivage pour la thrombine et le site catalytique.

Fonction de la protéine C

La protéine C circule dans le plasma sous forme d'un précurseur inactif, activé secondairement par la thrombine. La thrombine se lie à un récepteur à la surface de la membrane endothéliale, la thrombomoduline, en formant un complexe réversible de haute affinité. La formation de ce complexe a pour conséquence un changement complet de spécificité de la thrombine qui perd la capacité de transformer le fibrinogène en fibrine et d'activer les plaquettes et les facteurs V et VIII.

La protéine C activée physiologiquement par le complexe thrombine-thrombomoduline se lie à la surface endothéliale sur un récepteur spécifique, l'EPCR (*endothelial protein C receptor*), et en présence d'un cofacteur, la protéine S, exerce une action protéolytique vis-à-vis des FVa et FVIIIa (fig. 21.3). La protéine C activée (PCa) clive ainsi des liaisons du FVa, notamment Arg506-Gly, lui faisant perdre sa capacité à interagir avec le FXa et la prothrombine, et diminuant son affinité pour les phospholipides. La PCa scinde également le FVIIIa au niveau de la liaison Arg562-Gly, scission qui est responsable d'une diminution d'affinité du FVIIIa pour les FIXa et FX.

Déficits en protéine C

Les déficits sont de transmission autosomique dominante. Leur pénétrance est variable. Les déficits quantitatifs (type I), les plus fréquents (90 %), sont caractérisés par une réduction équivalente de l'activité et de la concentration, secondaire à une réduction de synthèse ou de stabilité d'une protéine fonctionnellement normale. Les déficits qualitatifs (type II) sont la conséquence de la synthèse d'une PC dont l'activité est réduite alors que sa concentration plasmatique est normale. Ils peuvent affecter le site actif (type II AM – amidolytique) ou d'autres régions de la protéine qui sont impliquées dans le fonctionnement du système de la PC.

Tableau 21.3 Valeurs de référence d'AT, PC et PS chez l'adulte (d'après Lowe et al. [5]).

	n	Tranches d'âge									
		25–34 ans		35–44 ans		45–54 ans		55–64 ans		65–74 ans	
		Med	5°–99° percentile	Med	5°–99° percentile	Med	5°–99° percentile	Med	5°–99° percentile	Med	5°–99° percentile
AT (%)											
H	692	99	83–121	102	80–124	101	73–122	101	76–117	96	72–120
F	770	100	82–117	100	81–118	105	84–119	104	76–124	101	81–119
PC (%)											
H	716	99	68–148	108	66–175	102	55–147	105	67–154	99	59–153
F	787	98	64–155	98	60–161	114	57–169	114	65–164	117	59–172
PS (%)											
H	576	113	83–149	116	78–150	117	72–150	117	81–152	115	73–163
F	633	92	47–128	96	58–134	106	71–141	109	58–156	112	69–149

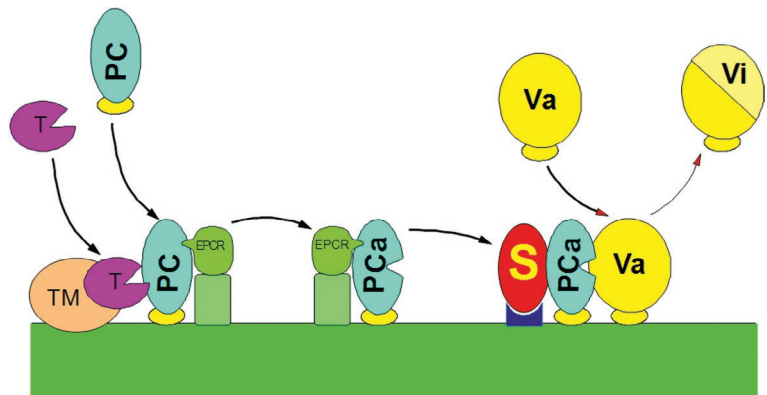


Fig. 21.3 Fonction de la protéine C. La PC, liée à son récepteur cellulaire EPCR, est activée par la thrombine (T) elle-même fixée à la thrombomoduline (TM). La PCa, en association avec son cofacteur, la PS, inactive alors les cofacteurs FVa et FVIIIa.

(interactions PC avec les phospholipides, la PS, le FVa, le FVIIIa) (type II AC – anticoagulant). La majorité des mutations responsables de type I sont des mutations ponctuelles faux sens, entraînant un défaut d'expression du gène plus ou moins complet. Les mutations responsables de type II affectent notamment le domaine GLA, le site de clivage par la thrombine ou le site actif.

Les sujets homozygotes ou hétérozygotes composites ont une concentration circulante basse (0-30 %). Ils peuvent présenter dès la naissance des complications thrombotiques gravissimes – à type de purpura fulminans – ou sévères. Les manifestations cliniques des hétérozygotes sont à rapprocher de celles qui sont observées en cas de déficit en AT.

Dosages de la protéine C

Le dépistage des déficits en PC repose sur la mesure de l'activité par un test de coagulation (PC activité anticoagulante), altérée dans tous les types de déficit. Le typage du déficit passe par l'étude de la fonctionnalité enzymatique du site actif de la PC et par le dosage immunologique. Le typage n'a pas, à ce jour, de conséquence sur l'évaluation du risque thrombotique individuel, ni sur une éventuelle modulation du traitement. À la naissance, le taux de PC moyen est de 35 % (±9 %). Après 15 ans, et quelle que soit la méthode utilisée, les valeurs usuelles généralement adoptées sont comprises entre 70 et 140 % (voir [tableau 21.3](#)). Le génotypage peut être utile dans certains cas particuliers (déficits homo-

zygotes pour d'éventuels diagnostics anténataux ultérieurs, phénotypes plasmatiques difficiles à interpréter, enquêtes familiales impossibles, etc.).

Enfin, un certain nombre de situations cliniques s'accompagnent de déficits acquis : insuffisance hépatocellulaire (par diminution de la synthèse), hypovitaminose K et AVK, thromboses étendues et coagulation intravasculaire disséminée (par consommation), auto-anticorps anti-PC.

Structure de la protéine S

La protéine S est une glycoprotéine vitamino-K-dépendante monocaténaire, synthétisée par les hépatocytes, les mégacaryocytes et les cellules endothéliales. Sa concentration plasmatique est d'environ 25 mg/L. Elle circule sous forme libre (40 % de la molécule), ou liée (60 %) à la C4b-binding protein (C4b-BP) de façon réversible [1]. Seule la forme libre est fonctionnelle. La concentration plasmatique de C4b-BP peut ainsi réguler l'activité de la PS en modifiant l'équilibre entre la forme liée inactive et la forme libre, notamment au cours du syndrome inflammatoire.

Elle possède notamment un domaine GLA qui lie les ions calcium et lui confère une haute affinité pour les phospholipides membranaires.

Fonction de la protéine S

La fonction de la PS est imparfaitement connue [6]. La PS exerce un rôle de cofacteur dans l'hydrolyse des facteurs

Va et VIIIa par la PCa en augmentant l'affinité de la PCa pour les phospholipides anioniques exposés à la surface des plaquettes ou des cellules endothéliales activées. Elle peut également se lier directement au facteur Va et au facteur Xa, inhibant ainsi la formation du complexe prothrombinase.

Déficits en protéine S

Les déficits constitutionnels en PS sont de trois types. Les types quantitatifs (I et III) affectent la quantité de protéine circulante. Le type I est caractérisé par une diminution équivalente des taux de PS totale et PS libre. Le type III est caractérisé par la seule diminution de PS libre. Les déficits qualitatifs de type II, associant un taux de PS libre normal et une activité diminuée, sont plus rares. Des sujets porteurs d'une même mutation au sein d'une même famille peuvent être porteurs d'un déficit de type I ou III. La cause de cette hétérogénéité n'est pas totalement élucidée. Le déficit de type I pourrait être une maladie monogénique impliquant le gène codant pour la PS, alors que le déficit de type III serait une pathologie hétérogène sur le plan moléculaire faisant intervenir plusieurs facteurs génétiques [7]. La signification clinique du déficit en PS libre a été analysée chez 1 143 membres de familles déficitaires en PS. Les résultats ne montrent un risque de thrombose significativement augmenté que pour des taux de PS libre franchement bas (PS libre < 40 %), bien en dessous de la limite inférieure des valeurs usuelles déterminées chez les sujets sains [8]. Ces résultats sont en faveur de l'existence de mutations causales du gène de la PS seulement en cas de taux franchement bas.

Dosages de protéine S

Le diagnostic des déficits en PS repose sur des méthodes mesurant l'activité cofacteur de la PCa dans un test de coagulation et la concentration de la PS libre par méthode immunologique. Le dosage de la PS totale n'est souvent pas

réalisé car son résultat est sans conséquence pour la prise en charge thérapeutique.

Des taux très élevés de FVIII, d'héparine ou la présence de certains anticoagulants circulants ou du FV Leiden sont une cause potentielle d'interférence dans les mesures d'activité et de faux diagnostics.

À la naissance, la concentration de PS est comprise entre 12 et 60 %. Elle atteint des valeurs proches de celle de l'adulte à six mois (voir [tableau 21.3](#)).

La concentration de PS diminue précocement au cours de la grossesse (dès la dixième semaine). La recherche d'un déficit constitutionnel pendant cette période n'est pas recommandée car l'interprétation des résultats de dosages est très délicate. Des déficits acquis sont rapportés également au cours des insuffisances hépatocellulaires, hypovitaminose K et AVK, coagulations intravasculaires disséminées, auto-anticorps anti-PS, traitement par L-asparaginase, certains traitements contraceptifs oraux ou hormonaux substitutifs de la ménopause administrés par voie orale, et certaines thromboses étendues. Au cours du syndrome inflammatoire, plusieurs situations sont possibles : augmentation ou diminution de la PS libre et de l'activité, d'où le risque de faux diagnostic (positif ou négatif).

Résistance à la protéine C activée et facteur V Leiden

La PCa, associée à son cofacteur PS, exerce son action anticoagulante en inactivant les cofacteurs Va et VIIIa. L'inactivation du FVa est due au clivage protéolytique de ce facteur en position Arg506, puis secondairement Arg306, 679 et 994 ([fig. 21.4](#)).

Le FVa exerce également un effet cofacteur de la PCa vis-à-vis de la dégradation du FVIIIa. Ce rôle cofacteur de la PCa pour la dégradation du FVIIIa nécessite le clivage préalable du FV en position 506.

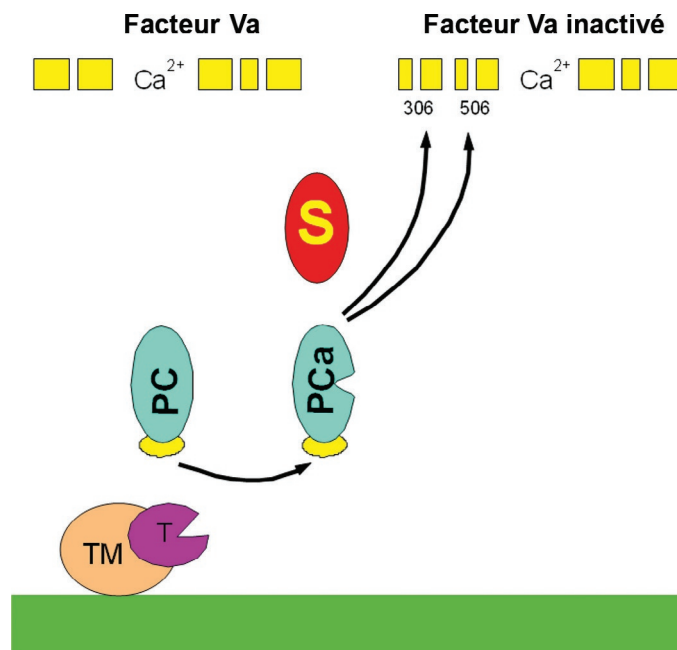


Fig. 21.4 Mode d'action de la PCa vis-à-vis du FVa. Le site de clivage Arg506 est prépondérant pour l'inactivation du FVa. T : thrombine; TM : thrombomoduline; S : protéine S; PC : protéine C; PCa : protéine C activée.

Le facteur V Leiden est une mutation ponctuelle caractérisée par le remplacement du nucléotide G par un A en position 1691 de l'exon X du gène du FV, à l'origine du remplacement de l'Arg506 par une glutamine. Ce polymorphisme modifie ainsi le site prépondérant de clivage du FVa par la PCa, à l'origine du phénomène de « résistance plasmatique à l'action de la PCa » (RPCA) [9].

La RPCA se traduit par l'absence d'allongement du temps de céphaline activée (TCA) en présence de PCa. Ce test phénotypique ne permet pas de préciser le statut d'hétérozygotie ou d'homozygotie. La recherche de la substitution c.1691 G > A est réalisée aisément sur l'ADN à l'aide de techniques de biologie moléculaire (fig. 21.5).

Polymorphisme G 20210 A du gène de la prothrombine

Le polymorphisme c.20210 G > A du gène de la prothrombine (*F2*) se situe en aval de la séquence codante, dans la région 3' non traduite. Elle est située dans une région fonctionnelle qui conditionne la maturation des ARN messagers (ARNm). Cette mutation augmente l'efficacité du clivage et de la maturation, entraîne une accumulation d'ARNm

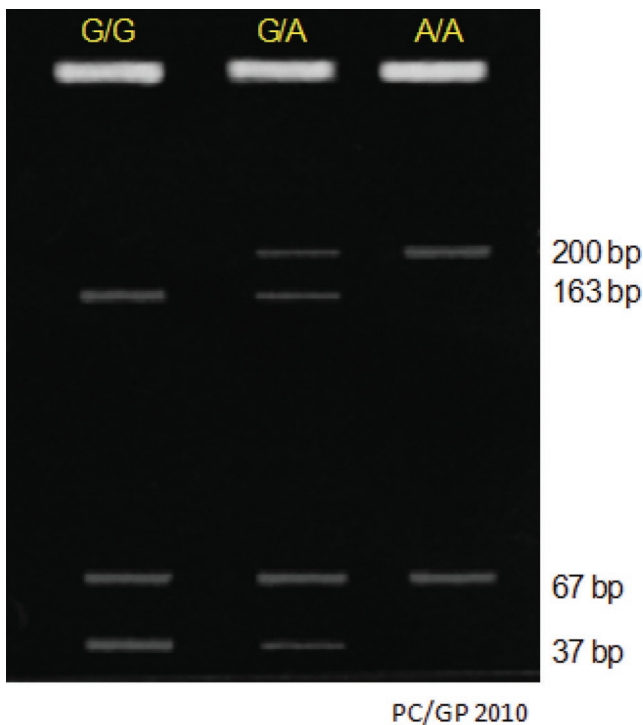


Fig. 21.5 Diagnostic génétique de la mutation FV Leiden par amplification-digestion. Après amplification de la zone d'ADN d'intérêt par technique de PCR (polymerase chain reaction), les fragments sont digérés par une enzyme qui reconnaît le site de coupure GGA normal en position 1691 du gène du FV. Cette coupure génère deux fragments de 163 paires de bases (bp) et 37 bp. En cas de mutation FV Leiden, la coupure dans le site muté GAA ne se fait pas, à l'origine d'un fragment de 200 bp non digéré par l'enzyme. Les hétérozygotes G/A ont donc un fragment de 200 bp (allèle muté) et un fragment 163 bp/37 bp (allèle sain). Les homozygotes n'ont que des fragments 200 bp (allèles mutés).

mature dans le cytoplasme et une augmentation de la synthèse protéique. Ce mécanisme explique l'association significative de ce polymorphisme à des taux élevés de FII. Cette augmentation de concentration pourrait, par son impact sur la génération de thrombine, expliquer l'influence de la mutation sur le risque thrombotique.

La mise en évidence de ce polymorphisme ne peut se faire que par technique de biologie moléculaire.

Autres causes de prédisposition héréditaire au risque thrombotique

Dysfibrinogénémies

Le fibrinogène est composé de trois chaînes polypeptidiques différentes, α , β et γ , organisées en dimères. Les chaînes α et β sont clivées par la thrombine, permettant l'exposition des sites de polymérisation nécessaires à la formation de fibrine. Les dysfibrinogénémies sont des anomalies qualitatives constitutionnelles rares (200 cas environ) du fibrinogène. Certaines d'entre elles sont des facteurs de risque de thrombose. Elles sont transmises selon le mode autosomique dominant. Au niveau moléculaire, les mutations mises en évidence affectent des sites fonctionnels qui conditionnent la formation ou la stabilité du caillot. Les dysfibrinogénémies sont retrouvées chez moins de 1 % des sujets qui présentent une maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV). Le risque thrombotique a principalement été observé dans les anomalies touchant soit l'extrémité C-terminale de la chaîne α , soit l'extrémité N-terminale de la chaîne β . Différents mécanismes physiopathologiques expliquent le risque thrombotique de ces anomalies. Ainsi, des défauts de liaison de la thrombine à la fibrine anormale ou des défauts de polymérisation du caillot ont été rapportés, la thrombine restant ainsi disponible pour coaguler d'autres molécules de fibrinogène ou activer les plaquettes. Les anomalies structurales du caillot, responsables d'un défaut de fixation sur la fibrine soit du plasminogène, soit de l'activateur tissulaire du plasminogène tPA, peuvent également être responsables d'une diminution de la fibrinolyse.

Déficits en plasminogène

Quelques rares cas de déficit autosomique dominant hétérozygote en plasminogène ont été rapportés, associés à des événements thrombo-emboliques veineux. Néanmoins, la prévalence du déficit est rare, et de nombreux individus présentant une hypo- ou dysplasminogénémie restent asymptomatiques, ce qui a mis en doute l'imputabilité de la pathologie à ces anomalies.

Fibrinogène γ 10034T

Une variation C en T en position 10034 de la chaîne gamma du fibrinogène codée par le gène FGG (rs2066865) est associée à une augmentation de 1,5 du risque de MTEV. Environ 6 % des sujets sont porteurs de ce variant qui est associé à une diminution du ratio de fibrinogène γ A/ γ '. Cette association au risque de MTEV bien que modérée a été retrouvée de manière robuste dans de nombreuses études [10].

Groupe sanguin non-O

Le gène ABO qui est à l'origine de la détermination du groupe sanguin est connu comme étant également impliqué dans la MTEV. Ainsi, les porteurs d'un groupe sanguin non-O présentent un risque de MTEV deux à quatre fois supérieur à celui du groupe O [11]. Cet effet est en partie lié aux taux circulants plus élevés de facteur Willebrand et de facteur VIII observés chez les porteurs des groupes non-O.

Facteur IX Padoue

Une équipe italienne a rapporté un cas de MTEV juvénile associé à la substitution d'une leucine par une arginine en position 338 (R338L) dans le gène du facteur IX (facteur IX Padoue). Cette mutation s'associait à une augmentation de près de 8 fois de l'activité du facteur IX [12]. Cette mutation « gain de fonction » responsable d'une hyperfonctionnalité du facteur IX est rare et privée puisqu'elle n'a pas été observée dans un échantillon de 200 patients de la même région et qu'elle n'était pas répertoriée dans les bases de données génétiques. Dans ce cas, la transmission est liée au chromosome X.

Variants de susceptibilité génétique identifiés par les approches pangénomiques

Les approches dites d'association « génome entier » ou « pangénomique » ont vu le jour ces dernières années grâce aux avancées technologiques en termes de biologie moléculaire. Elles permettent d'identifier des variants fréquents à effets faibles. Ainsi, des polymorphismes génétiques situés sur les gènes du facteur XI et du kininogène de haut poids moléculaire (KNG1) ont notamment été robustement associés au risque de MTEV [13].

Expression clinique des facteurs biologiques génétiques

Prévalence des facteurs biologiques génétiques

Les déficits en inhibiteurs sont des anomalies rares et concernent un faible pourcentage de patients symptomatiques (tableau 21.4). Les manifestations cliniques sont quasi exclusivement des MTEV, thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires, survenant spontanément ou plus souvent dans des situations à risque de thrombose chez l'adulte jeune (alitement, chirurgie, prise de contraceptif œstrogénostatif, grossesse et post-partum).

La répartition géographique du FV Leiden suit un gradient nord-sud. Il est présent à l'état hétérozygote dans le Nord de l'Europe et aux États-Unis avec une fréquence moyenne de 5 % dans la population générale, de l'ordre de 2 % chez les Hispaniques. Elle est plus faible chez les Noirs américains et africains (1 %) et chez les Asiatiques (0,5 %). La fréquence des homozygotes a été évaluée à 0,02 % chez les Caucasiens. La prévalence du polymorphisme *F2 c.20210 G > A* suit un gradient croissant sud-nord. Il est rare dans les populations d'Afrique et d'Asie.

Tableau 21.4 Prévalence des thrombophilies.

	Population générale	Population MTEV
Déficit AT	1/2 000–1/5 000	1–2 %
Déficit PC	1/16 000–1/36 000	3 %
Déficit PS	0,05–0,1 %	2–3 %
FV Leiden	5 %	30 %
<i>F2 c.20210 G > A</i>	2 %	10 %

Tableau 21.5 Risque de premier événement et de récurrence des thrombophilies.

	Premier événement [14, 15]	Récurrence [15, 16]
Toutes thrombophilies	0,4–1,7 %/an* (spontanée 0,8 %/an) <i>versus</i> 0,1 %/an chez témoins	5–10 %/an (spontanée)
AT	1,6–1,7 %/an	10–11,6 %/an
PC	0,7–1,1 %/an	6–10,8 %/an
PS	0,4–0,8 %/an	8,4–10,5 %/an
FV Leiden	0,1–0,3 %/an	1,3–1,7 %/an
<i>F2 c.20210 G > A</i>		0,7–1,7 %/an

* Apparentés d'un cas index.

Risque de premier événement thrombotique

L'estimation du risque de premier événement conféré par les déficits en inhibiteurs (tableau 21.5) est relativement difficile du fait de leur faible prévalence. La connaissance de ce risque est essentiellement issue des études familiales.

Ainsi, l'incidence de premier événement chez les apparentés d'un cas index et déficitaires en inhibiteurs a été rapportée entre 0,4 et 1,7 % par an. Dans l'étude cas-témoins EPCOT [15], sur une période de suivi de 5,7 années, une complication thrombotique a été observée chez 4,5 % des 575 porteurs d'une thrombophilie asymptomatique à l'entrée et chez 0,6 % des 1 118 témoins (incidence annuelle 0,8 % [IC95 % : 0,5–1,2] chez les porteurs *versus* 0,1 % chez les témoins). L'étude rétrospective de Brouwer et al. [16] retrouve, sur une période de suivi de 16 ans, une fréquence d'événements thrombo-emboliques veineux de 29, 31 et 33 % pour des apparentés déficitaires respectivement en PS, PC et AT, comparé à 6, 2 et 0 % pour des apparentés non déficitaires.

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution et probablement ne pas être extrapolés, pour un même déficit, chez des patients pris individuellement en dehors d'un contexte familial informatif de thrombose. En effet, un antécédent de MTEV chez un apparenté de premier degré confère en lui-même un risque supérieur à celui de la population générale. Ainsi, van Sluis et al. [14], dans une cohorte de 314 patients ayant présenté une MTEV, rapportent un antécédent personnel de thrombose chez 45 % des patients à histoire familiale positive (un apparenté ou plus de premier degré) *versus* 27 % dans le groupe à histoire familiale

négative (RR : 1,7 [1,2–2,3]). Au sein d'une famille informative, lorsqu'un facteur biologique de risque génétique (déficits en AT, PC, PS et double hétérozygotie) est détecté chez le cas index, le risque de MTEV chez les apparentés au premier degré porteurs du même facteur biologique de risque est trois fois plus élevé, l'expression phénotypique souvent beaucoup plus sévère, la survenue à un âge plus jeune que chez les apparentés non porteurs de cette thrombophilie.

Les porteurs asymptomatiques du FV Leiden ont un risque accru de présenter des accidents thrombo-emboliques (risque relatif de l'ordre de 3 à 5 chez les hétérozygotes). Le risque relatif de thrombose pour le *F2 c.20210 G > A* est de 2 à 3. En fait, si l'on prend en compte la forte prévalence de ces deux polymorphismes dans la population et l'incidence même de la MTEV, ces risques en termes absolus restent modestes.

L'identification, ces dernières années, de variants génétiques fréquents à effets faibles a introduit la notion de score génétique dans la prédiction du risque de MTEV. Ainsi, de Haan et al. [17] ont montré qu'un tel score, comprenant cinq polymorphismes génétiques [FV Leiden, *F2 c.20210 G > A*, rs8176719 (*ABO*), rs2066865 (*FGG*, 10034 C > T) et rs2036914 (*F11*)], couplé à des facteurs environnementaux, permettaient de prédire de manière efficiente la survenue d'un premier événement thrombotique.

Risque de récurrence d'événements thrombotiques

Le déterminant principal du risque de récurrence thrombo-embolique, après arrêt du traitement anticoagulant, est la présence ou non, au moment de l'épisode initial, d'un facteur de risque clinique déclenchant majeur réversible. Le risque de récurrence est ainsi faible si la MTEV est provoquée par un tel facteur de risque réversible comme la chirurgie (environ 2 à 3 % par an), et élevé en l'absence d'un facteur provoquant (environ 9 à 10 % par an). Le poids relatif des facteurs biologiques sur le risque de récurrence de MTEV, comparé au poids du caractère réversible ou non du facteur de risque initial, est incertain pour la majorité de ces facteurs. En effet, aucune étude (essais randomisés ou non contrôlés) comparant le risque de récurrence après un événement thrombo-embolique selon que les patients aient été investigués par rapport aux facteurs biologiques de risque, notamment génétiques, n'est actuellement disponible. La plupart des études se sont focalisées sur la prévalence des différentes thrombophilies. Le risque relatif conféré par ces thrombophilies est souvent inférieur à 1,5, nettement inférieur au risque lié à l'âge ou au caractère idiopathique de la MTEV. Ainsi, dans l'étude de Baglin et al. [18], 85 % des patients ont été explorés sur le plan des facteurs biologiques de risque. La présence de l'un de ces facteurs n'affecte pas dans cette étude le taux de récurrence (HR : 1,5; IC95 % : 0,8–2,8; *p* = 0,18), y compris dans le groupe idiopathique ou sans facteur déclenchant chirurgical (HR : 1,3; IC95 % : 0,7–2,5; *p* = 0,35). En dehors de l'interaction classique gène-gène des déficits ou polymorphismes connus, d'autres caractéristiques ont un rôle important pour moduler ce risque; par exemple, le groupe sanguin érythrocytaire O l'atténue. Cela explique en partie la pénétrance variable de ces anomalies entre les familles et au sein d'une même famille, et la limite d'une interprétation simple des résultats d'une recherche de

thrombophilie [19]. Enfin, le risque ne peut pas être amalgamé toutes thrombophilies confondues, et une analyse par type de déficit est nécessaire.

Déficit en antithrombine, protéine C et protéine S

En cas de déficits en AT, PC ou PS, plusieurs études prospectives rapportent des risques relatifs de récurrence entre 1,4 et 1,8 (voir [tableau 21.5](#)). Dans la cohorte prospective de Baglin et al. [18], le risque relatif de récurrence était de 1,8 (IC95 % : 0,3–10,8) en présence d'un déficit en PC, 1 (IC95 % : 0,3–3) en cas de déficit en PS, tandis que le risque de récurrence était de 2,6 (IC95 % : 0,8–8,8) en présence d'un déficit en AT. Dans la Leiden Thrombophilia Study (LETS) [20], étude prospective de cohorte, le risque est à la limite de la significativité pour les déficits en inhibiteurs (HR : 1,8; IC95 % : 0,9–3,8). Ces études ont cependant des limites importantes. En raison de la faible prévalence des déficits et par conséquent d'un nombre très limité d'événements au cours du suivi, il est difficile de conclure à l'absence d'effet de tels déficits sur le risque de récurrence. Ainsi ces deux cohortes, de 570 et 474 patients, ne comportaient respectivement que 40 et 25 cas de déficit en inhibiteur AT, PC et PS. L'étude EPCOT [15] a spécifiquement étudié le risque de récurrence chez 180 patients issus d'un contexte familial avec thrombophilie connue et sans traitement anticoagulant au long cours. Après six ans de suivi, l'incidence annuelle de récurrence globale a été de 5 %, augmentée en cas de déficit en inhibiteur. Des résultats identiques ont été retrouvés dans la cohorte rétrospective de Brouwer et al. [16].

Facteur V Leiden et polymorphisme *F2 c.20210 G > A*

Les études randomisées contrôlées ainsi que la majorité des études de cohortes prospectives et rétrospectives portant sur de larges effectifs ne mettent pas en évidence d'association entre les FV Leiden et *F2 c.20210 G > A* hétérozygotes isolés et un risque accru de récurrence thrombo-embolique. Dans la Leiden Thrombophilia Study (LETS), le risque de récurrence conféré par le FV Leiden est de 1,3 (IC95 % : 0,8–2,1) et par le *F2 c.20210 G > A* de 0,7 (IC95 % : 0,3–2).

En revanche, lorsqu'il existe plusieurs facteurs biologiques de risque, FV Leiden hétérozygote plus autre (polymorphisme ou déficit), ou double hétérozygotie FV Leiden et *F2 c.20210 G > A*, ou homozygotie FV Leiden ou *F2 c.20210 G > A*, le risque de récurrence thrombo-embolique veineux est significatif (risque relatif pour plus d'un facteur biologique de risque 1,6; IC95 % : 1–2,7). Dès lors, l'intérêt de la recherche des polymorphismes vise surtout à diagnostiquer des formes homozygotes ou hétérozygotes composites.

Prédisposition génétique à la thrombose et thrombose provoquée

La maladie thrombo-embolique veineuse est une affection complexe, résultant de l'interaction de nombreux facteurs de risque génétiques et environnementaux, qui vont constituer une prédisposition individuelle aux événements thrombotiques. En cas de prédisposition notamment génétique, la grande majorité des événements survient au décours de

circonstances favorisant elles-mêmes à risque. Ainsi, dans l'étude EPCOT [15], 52 % des événements chez les apparentés déficitaires en inhibiteurs surviennent lors d'exposition à des facteurs de risque identifiés (incidence annuelle 1,32 [IC95 % : 0,7–2,3] en cas de facteur surajouté *versus* 0,5 [IC95 % : 0,01–2,8] pour 100 patients-an).

Prédisposition génétique et contraception orale œstroprogestative

En cas de déficit en inhibiteurs, le risque de MTEV sous contraception orale est multiplié par dix chez des femmes avec déficit comparé au risque chez les apparentées sans déficit (4,6 % *versus* 0,5 %). Une méta-analyse a estimé le risque relatif de thrombose veineuse chez les utilisatrices de contraception œstroprogestative et porteuses d'un FV Leiden à 15,6 (IC95 % : 8,7–28,1) contre 3,1 (IC95 % : 2,2–4,4) pour la contraception seule et 3,8 (IC95 % : 2,2–6,4) en cas de FV Leiden seul. Les données des études sont cependant contradictoires. Ainsi, dans une autre étude, le risque conféré par la prise d'une contraception orale chez les apparentées est non significatif pour le FV Leiden ou F2 c.20210 G > A (OR : 2,9; IC95 % : 0,6–14,7) [21]. En revanche, le risque relatif est 24 fois supérieur chez les doubles hétérozygotes FV Leiden et F2 c.20210 G > A, soulignant là encore l'intérêt de la recherche de ces formes composites.

Prédisposition génétique et traitement hormonal substitutif de la ménopause

Une interaction (RR : 13,2; IC95 % : 4,3–40,1) est également retrouvée entre FV Leiden et traitement substitutif de la ménopause. Dans l'étude ESTHER [22], la présence du FV Leiden ou du F2 c.20210 G > A associé à un traitement hormonal substitutif (THS) par voie orale multiplie le risque de MTEV par 25. En revanche, le risque est non significatif en cas de prescription d'un THS par voie transdermique par rapport à l'absence de THS.

Prédisposition génétique et grossesse

Le risque de MTEV pendant la grossesse pour les thrombophilies est précisé dans le [tableau 21.6](#).

Dans l'étude EPCOT [15], 575 femmes asymptomatiques ayant un facteur biologique de risque (déficit AT n = 96, déficit PC n = 143, déficit PS n = 107, FV Leiden n = 173, déficit combiné n = 56) et 118 contrôles ont été étudiées. Parmi les 24 femmes ayant un facteur biologique de risque et ayant eu 28 grossesses, deux (7 %) ont thrombosé, alors qu'aucune des 61 femmes sans facteur biologique de risque et ayant eu 75 grossesses n'a eu de MTEV durant la grossesse. Une étude cas-contrôles a rapporté un risque durant la grossesse et le post-partum multiplié par cinq à huit pour les femmes ayant un FV Leiden, et deux à sept pour celles ayant le F2 c. 20210 G > A, comparé aux femmes sans polymorphisme menant une grossesse [25].

Ces thrombophilies influencent également le risque de récurrence (voir [tableau 21.6](#)). Dans une étude rétrospective, 159 femmes ayant eu une grossesse ou plus après un antécédent thrombo-embolique veineux ont été étudiées [26]. Parmi elles, 109 n'ont pas reçu de prophylaxie au cours de leurs grossesses ultérieures. Chez ces 109 femmes,

Tableau 21.6 Risque de MTEV (premier événement ou récurrence) pendant la grossesse.

	Premier événement	Récurrence
Pas de thrombophilie	0,1–0,4 %	0–7,5 %
Toute thrombophilie	7 % [23]	2,4–5,2 %
Déficit AT	18–28 %	
Déficit PC	5–7 %	
FV Leiden	1,5 % [24]	
F2 c.20210 G > A	1 %	
MTEV sous contraception orale		7,5–9,7 %

l'antécédent thrombo-embolique était expliqué par un facteur de risque majeur transitoire pour 22 d'entre elles. Soixante-douze prenaient une contraception au moment de cet épisode, et 15 n'avaient aucun facteur de risque identifié. Huit des 197 grossesses chez les 109 femmes n'ayant pas reçu de prophylaxie se sont compliquées d'événements thrombo-emboliques veineux (risque cumulé à neuf mois de 6,2 %). La présence de facteur biologique de risque n'était pas associée à un risque accru de thrombose. En revanche, la prise d'une contraception au moment de l'épisode antérieur semblait associée au risque. Elle était retrouvée chez sept des huit femmes ayant récidivé, soit un risque de récurrence de 9,7 % (7/72) parmi les femmes qui utilisaient une contraception au moment de leur antécédent thrombo-embolique, contre une sur 37 (2,7 %) pour le reste du collectif. Dans une autre étude du même type [27], portant sur 155 grossesses chez 88 femmes ayant un antécédent de thrombose, le risque de récurrence au cours de la grossesse était similaire, 5,8 % (IC95 % : 3–10,6 %). À nouveau, il n'y avait pas d'association entre la présence d'un facteur biologique de risque et le risque de récurrence, alors que ce risque variait en fonction des caractéristiques du premier épisode : le risque de récurrence était nul quand l'antécédent était provoqué (0/36) et de 7,5 % (IC95 % : 4–13,7 %) quand l'antécédent était idiopathique, ou survenu au cours d'une précédente grossesse ou de la prise d'une contraception œstroprogestative. Les mêmes conclusions sont apportées par le registre anglo-irlandais prospectif de suivi de MTEV durant la grossesse [28]. Parmi les 126 femmes incluses, 16 femmes (13 %) avaient un antécédent thrombo-embolique : 15 avaient précédemment thrombosé sous contraception orale ou lors d'une grossesse, une avait un antécédent idiopathique.

Le risque de MTEV conféré par les thrombophilies au cours de la grossesse est ainsi mal connu. Néanmoins, les consensus les plus récents l'intègrent dans la classification du risque, et donc la conduite thérapeutique.

Facteurs biologiques génétiques et caractéristiques anatomiques de la thrombose

Thromboses veineuses superficielles

Les études sur les thromboses veineuses superficielles (TVS) sont pour la plupart rétrospectives, portent sur de

petits effectifs, et comprennent des explorations biologiques très variables dans leur ampleur et leur interprétation. De plus, les patients sont inclus soit après un premier épisode de TVS, soit après des TVS récidivantes. Certaines séries excluent les patients avec TVS de veines variqueuses ou cancéreuses. Il est probable que la nature des TVS (veines saines ou variqueuses, tronc saphène ou petite branche) influence la probabilité de trouver un facteur biologique de risque.

Une étude cas-témoins (non appariés) chez 112 patients consécutifs avec TVS et 180 donneurs de sang a retrouvé une prévalence des FV Leiden et *F2* c.20210 G > A de 14 % et 3,6 % des cas respectivement (OR : 2,5 et 3,3), non significatif après ajustement au poids [29]. Le surpoids était aussi associé au risque de TVS (OR : 2,8). Dans cette étude, la prévalence du FV Leiden était plus importante chez les patients ayant présenté une TVS sur veine saine que sur veine variqueuse (RR : 3,7 ; IC95 % : 1,1–13,1 ; p = 0,03).

Soixante-trois patients présentant un premier épisode de TVS, en excluant ceux qui avaient une TVS sur veines variqueuses, ceux qui étaient atteints de cancer ou de maladie auto-immune, ont été comparés à 537 témoins sains. Les facteurs biologiques de risque étaient plus fréquents chez les patients ; risque relatif pour les TVS de 6,1 (IC95 % : 2,6–14,2) pour le FV Leiden, 4,3 (IC95 % : 1,5–12,6) pour le *F2* c.20210 G > A et de 12,9 (IC95 % : 3,6–46,2) pour les déficits en inhibiteurs. Les risques relatifs ne changeaient pas significativement lorsque seuls les 43 patients avec TVS comme unique manifestation de thrombose étaient considérés [30].

Thromboses veineuses profondes distales

Comme pour les TVS, il est difficile d'estimer la prévalence des thrombophilies en cas de thrombose veineuse profonde (TVP) distale [31]. Une série rétrospective de 402 patients avec MTEV dont 115 avec FV Leiden, 87 avec mutation *F2* c.20210 G > A et 200 sans facteur biologique de risque a été rapportée. En comparant ces trois populations de patients, cette étude a trouvé 6 % de TVP distales chez les patients avec FVL, 7 % de TVP distales chez les sujets avec *F2* c.20210 G > A et 16 % chez les sujets sans facteur biologique de risque. Ces études rétrospectives, portant sur des populations sélectionnées, n'amènent que des preuves limitées mais sont en faveur d'une moindre prévalence des facteurs biologiques de risque en cas de TVP distale par rapport aux TVP proximales.

Diagnostic biologique des facteurs de risque

La recherche de thrombophilie a fait l'objet de recommandations pour la pratique clinique, sous l'égide de deux sociétés savantes, le Groupe d'étude sur l'hémostase et la thrombose (GEHT) et la SFMV [32, 33].

Quels examens prescrire ?

La pathologie thrombotique veineuse fait intervenir plusieurs facteurs biologiques de risque. Les investigations doivent être exhaustives du fait des combinaisons possibles et du risque plus élevé de celles-ci. Sont donc réalisés :

- temps de Quick et TCA ;
- temps de thrombine et dosage du fibrinogène, CRP pour dépister les éventuelles rares dysfibrinogénémies et les syndromes inflammatoires, causes d'anomalie acquise de la protéine S ;
- en ce qui concerne les anomalies spécifiques, et en l'état actuel des connaissances, il faut restreindre, en pratique clinique, les explorations de laboratoire à la recherche de déficits en inhibiteurs de la coagulation, AT, PC, PS, et des polymorphismes génétiques FV Leiden et *F2* c.20210 G > A pour mettre en évidence des formes homozygotes et doubles hétérozygotes, et au diagnostic du SAPL. Une mesure de l'homocystéinémie plasmatique, uniquement en vue de la détection d'une éventuelle homocystinurie, peut être envisagée dans les formes graves de maladie thrombo-embolique chez l'enfant et l'adulte jeune.

Particularités des dosages

Recherche génétique

La recherche des FV Leiden et *F2* c.20210 G > A et les recherches des mutations des gènes des inhibiteurs de la coagulation doivent être réalisées, en tant qu'examen touchant les caractéristiques génétiques, conformément à la réglementation définie par les décrets n° 2000-570 du 23 juin 2000 et n° 2008-321 du 4 avril 2008 insérés dans le Code de la santé publique.

Ce code définit les modalités de détermination des caractéristiques génétiques d'une personne, soit présentant la maladie, soit asymptomatique, à des fins médicales, stipulant (i) l'accord écrit du sujet, (ii) l'information préalable à la réalisation du test (directe, puis consignée par écrit) et la remise du résultat en mains propres par un médecin ayant des compétences en génétique médicale, (iii) le respect du secret médical vis-à-vis des tiers. Les mineurs ne sont testés qu'en cas de bénéfice individuel direct attendu. Le consentement écrit, le double des prescriptions et les comptes rendus d'analyse doivent être conservés par le médecin prescripteur dans le dossier médical du patient pour une durée de 30 ans.

Interférence des traitements avec les dosages

Les traitements anticoagulants sont susceptibles d'interférer avec les dosages, souvent fonction des techniques utilisées. Il convient donc de s'assurer auprès du laboratoire des possibilités d'analyse (tableau 21.7).

Quand réaliser une telle recherche ?

Dans la mesure où une suspicion précoce de la présence de certaines anomalies, en particulier de déficit en AT ou de SAPL, peut avoir une influence sur les traitements, il apparaît pertinent de proposer une première recherche au moment du diagnostic de thrombose, en toute connaissance – en ce qui concerne les tests plasmatiques – des risques de faux diagnostics pendant cette période. Ces explorations ne sont pas recommandées pendant la grossesse compte tenu des anomalies acquises qui touchent de façon constante la PS et parfois l'AT pendant cette période. La recherche des polymorphismes thrombogènes du FII et du FV par technique de biologie moléculaire n'est pas influencée par la thrombose ou les traitements anticoagulants.

Tableau 21.7 Dosages réalisables (ou non) selon le traitement anticoagulant.

	AOD anti-Xa	AOD anti-IIa	AVK	HNF	HBPM	Fondaparinux
Antithrombine (activité anti-IIa)	Oui	NON	Oui	Oui*	Oui	oui
Antithrombine (activité anti-Xa)	NON	Oui	Oui	Oui*	Oui	oui
PC (activité chromogénique)	Oui	Oui	NON	Oui	Oui	oui
PC (activité chronométrique)	NON	NON	NON	Oui	Oui	Oui
PS (activité)	NON	NON	NON	Oui	Oui	oui
PS (libre antigène)	Oui	Oui	NON	Oui	Oui	oui
RPCa	NON**	NON**	Oui	Oui	Oui	oui
Mutation FV Leiden/F2	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	oui
Anticoagulant circulant lupique	NON	NON	Oui (si INR < 3)	NON	NON	NON
Anticardiolipine/ Anti-β2 GP1	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	oui

AOD : anticoagulants oraux directs ; AVK : antivitamines K ; HNF : héparine non fractionnée ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire.

* À forte concentration, possibilité d'interférence (abaissement des taux) ;

** rechercher directement le polymorphisme FV Leiden.

En cas de d'anomalie sur les tests plasmatiques, un contrôle à distance du premier test doit être systématique. En effet, les anomalies permanentes sont seules susceptibles d'influencer la prise en charge thérapeutique au long cours.

- En cas suspicion de déficit en AT, PC ou PS, le contrôle est effectué en dehors de tout contexte susceptible d'engendrer un déficit acquis. En ce qui concerne la PC ou la PS, les dosages ne sont pas réalisés à moins de deux à trois semaines après l'arrêt des antivitamines K. En effet, la normalisation du taux de PS peut être très lente. Pour les contraceptions orales et les THS, on attend, comme pour l'AT, au moins deux cycles après l'arrêt du traitement. Si l'anomalie est retrouvée, le typage du déficit est effectué sur ce second prélèvement.
- En cas de mesure de RPCA anormale ou dans une zone « d'incertitude », une recherche du FV Leiden par technique de biologie moléculaire sur ce second prélèvement est impérative. En cas de positivité de cette recherche, et même s'il n'existe à ce jour aucune obligation légale, une confirmation du statut génétique par l'analyse d'un second ADN est conseillée. En effet, le diagnostic étant établi pour la vie entière, il apparaît particulièrement important de prendre toutes les précautions pour éviter les faux diagnostics. L'attitude est la même pour la recherche du polymorphisme F2 c.20210 G > A.

Conclusion

La mise en évidence de facteurs biologiques de risque, notamment génétiques, dans la MTEV, a permis une avancée considérable dans la connaissance des mécanismes physiopathogéniques amenant à la constitution du thrombus et dans le développement thérapeutique. En revanche, la prise

en compte de ces anomalies dans la prise en charge thérapeutique, tant des propositi que des apparentés, est encore controversée, et nécessite d'affiner les modalités de prise en charge pour optimiser le rapport bénéfice/risque. La grande hétérogénéité du phénotype clinique de ces thrombophilies doit être intégrée dans les modalités de prise en charge. Cela nécessite une évaluation par un centre spécialisé et un avis pluridisciplinaire dans le cas des facteurs biologiques de risque majeurs ou complexes.

Remerciements

Nous remercions Mr P Christophe pour la réalisation des schémas.

Références

- [1] Cooper DN. The molecular genetic of familial venous thrombosis. In : Meade TW, editor. Thrombophilia. Baillière's Clinical Haematology. London : Baillière Tindall ; 1994. p. 637–74.
- [2] Picard V, Nowak-Göttl U, Biron-Andreani C, et al. Molecular bases of antithrombin deficiency : twenty-two novel mutations in the antithrombin gene. Hum Mutat 2006 ; 27 : 600.
- [3] Luxembourg B, Pavlova A, Geisen C, et al. Impact of the type of SERPINC1 mutation and subtype of antithrombin deficiency on the thrombotic phenotype in hereditary antithrombin deficiency. Thromb Haemost 2014 ; 111 : 249–57.
- [4] Aujard Y. Valeurs usuelles en pédiatrie. In : Biologie et Praticien. 2nd ed. 1990. p. 48–70.
- [5] Lowe G, Lowe GD, Rumley A, et al. Epidemiology of coagulation factors, inhibitors and activation markers : the third Glasgow MONICA survey. I. Illustrative reference ranges by age, sex and hormone use. Br J Haematol 1997 ; 97 : 785–97.
- [6] Garcia de Frutos P, Fuentes-Prior P, Hurtado B, et al. Molecular basis of protein S deficiency. Thromb Haemost 2007 ; 98 : 543–56.

- [7] Lijfering WM, Mulder R, Ten Kate MK, et al. Clinical relevance of decreased free protein S levels. Results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives. *Blood* 2009; 113 : 1225–30.
- [8] Ten Kate MK, Platteel M, Mulder R, et al. PROS1 analysis in 87 pedigrees with hereditary protein S deficiency demonstrates striking genotype-phenotype associations. *Hum Mutat* 2008; 29 : 939–47.
- [9] Vos HL. Inherited defects of coagulation factor V : the thrombotic side. *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 35–40.
- [10] Morange PE, Trégouët DA. Current knowledge on the genetics of incident venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013; 11 : 111–21.
- [11] Wu O, Bayoumi N, Vickers MA, et al. ABO(H) blood groups and vascular disease : a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008; 6 : 62–9.
- [12] Simioni P, Tormene D, Tognin G, et al. X-Linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med* 2009; 361 : 1671–5.
- [13] Morange PE, Tregouet DA. Lessons from genome-wide association studies in venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl. 1) : 258–64.
- [14] van Sluis GL, Söhne M, El Kheir DY, et al. Family history and inherited thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 2182–7.
- [15] Vossen CY, Conard J, Fontcuberta J, et al. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thromb Haemost* 2005; 3 : 459–64.
- [16] Brouwer JLP, Lijfering WM, Kate MKT, et al. High long term absolute risk of recurrent venous thromboembolism in patients with hereditary deficiencies of protein S, protein C or antithrombin. *J Thromb Haemost* 2009; 101 : 93–9.
- [17] de Haan HG, Bezemer ID, Doggen CJ, et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. *Blood* 2012; 120 : 656–63.
- [18] Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors : prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362 : 523–6.
- [19] Cohen W, Castelli C, Alessi MC, et al. ABO blood group and von Willebrand factor levels partially explained the incomplete penetrance of congenital thrombophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32 : 2021–8.
- [20] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005; 293 : 2351–61.
- [21] Morange PE, Aillaud MF, Frère C, et al. Risk of a first venous or arterial event in carriers of a familial thrombophilic defect. In : XXI Congress International Society of Thrombosis and Haemostasis, Geneva; July 2007, abstract O-T-008.
- [22] Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women : impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112 : 3495–500.
- [23] Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, et al. High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. *Br J Haematol* 2007; 138 : 110–6.
- [24] Martinelli I, Battaglioli T, DeStefano V, et al. The risk of first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium in double heterozygotes for factor V Leiden and prothrombin G20210A. *J Thromb Haemost* 2008; 6 : 494–8.
- [25] Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, et al. The postpartum period and prothrombotic defects : risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008; 6 : 632–7.
- [26] Pabinger I, Grafenhofer H, Kaider A, et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3 : 949–54.
- [27] De Stefano V, Martinelli I, Rossi E, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol* 2006; 135 : 386–91.
- [28] Voke J, Keidan J, Pavord S, et al. British Society for Haematology Obstetric Haematology Group. The management of antenatal venous thromboembolism in the UK and Ireland : a prospective multicentre observational survey. *Br J Haematol* 2007; 139 : 545–58.
- [29] De Moerloose P, Wutschert R, Heinzmann M, et al. Superficial vein thrombosis of the lower limb : influence of factor V Leiden, factor II G 20210 A and overweight. *Thromb Haemost* 1998; 80 : 239–41.
- [30] Martinelli I, Cattaneo M, Taioli E, et al. Genetic risk factors for superficial vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1999; 82 : 1215–7.
- [31] Martinelli I, Battaglioli T, Razzari C, et al. Type and location of venous thromboembolism in patients with factor V Leiden or prothrombin G20210A and in those with no thrombophilia. *J Thromb Haemost* 2007; 5 : 98–101.
- [32] Alhenc-Gelas M, Aillaud MF, Delahousse B, et al. La recherche des facteurs biologiques de risque établis de maladie thromboembolique veineuse : état des lieux des connaissances et conséquences pour la pratique en biologie clinique. *STV* 2009; 21 : 1–28, n° spécial.
- [33] Pernod G, Biron-Andreani C, Morange PE, et al. for the French group on haemostasis and thrombosis and the French Society of vascular medicine. Recommandations pour la recherche des facteurs biologiques de risque dans le cadre de la maladie thromboembolique veineuse. *J Mal Vasc* 2009; 34 : 156–203.

Syndrome des antiphospholipides

D. Wahl, M. Dekeyser, S. Zuily, V. Eschwège, S. Mohamed, T. Lecompte, V. Regnault

PLAN DU CHAPITRE

Pathogénie	201	Manifestations associées au syndrome des antiphospholipides ne figurant pas parmi les critères de la classification de Sydney	203
Définition, classification, conception actuelle	201	Syndrome catastrophique des antiphospholipides	204
Manifestations associées au syndrome des antiphospholipides, critères de la classification de Sydney	202	Traitement	205
		Conclusion	205

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une thrombophilie caractérisée par un événement clinique thrombotique (artériel et/ou veineux) ou obstétrical associé à la présence durable d'anticorps antiphospholipides (aPL) [1]. Les thromboses pouvant toucher tout l'arbre vasculaire, il en résulte une expression clinique polymorphe. La gestion du SAPL et des maladies associées nécessite des précautions particulières liées au risque thrombotique élevé de ces patients.

Pathogénie

Les anticorps dits « antiphospholipides » ont la particularité de se lier à des récepteurs à la surface des membranes cellulaires via certaines protéines plasmatiques comme la β_2 glycoprotéine I (β_2 GPI) ou la prothrombine. À la suite de ces liaisons, les anticorps activent les plaquettes ou les cellules endothéliales. L'activation endothéliale vasculaire entraîne alors une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de radicaux libres et de molécules d'adhésion. Simultanément, ces anticorps inhibent l'action des protéines, telle la β_2 GPI, aboutissant *in fine* à un état pro-coagulant. Les facteurs initiaux déclenchant la production des aPL sont inconnus. Le rôle pathogène des aPL est démontré ; cependant, tous les patients présentant ces anticorps ne développent pas de manifestations cliniques, ce qui suggère le rôle de facteurs additionnels dans l'apparition des manifestations [2].

Définition, classification, conception actuelle

Le SAPL a une définition clinico-biologique. Les critères de classification, actualisés à la conférence internationale de Sydney, publiés en 2006, servant également à la définition

du SAPL, figurent dans l'encadré 22.1 [1, 3]. Le diagnostic de SAPL est porté si un des critères cliniques et un des critères biologiques sont présents. Pour être retenu, le diagnostic nécessite la positivité d'un test de référence (anti-coagulants circulants de type lupique [lupus anticoagulant ou LA], anticorps anticardiolipides [ACL] et anticorps anti- β_2 GPI) et leur persistance.

La coexistence d'autres facteurs de risque thrombotiques constitutionnels ou acquis n'est pas un critère d'exclusion du diagnostic. Au contraire, dans ce cas, le risque de thrombose est probablement accru [4]. Un épisode thrombotique précédant la découverte des aPL peut constituer un critère clinique, s'il survient moins de 5 ans avant la mise en évidence d'un aPL [1].

Statistiquement, les LA et les anticorps anti- β_2 GPI sont plus fortement associés à la survenue d'événements thrombotiques et semblent plus spécifiques du SAPL que les ACL.

Une classification en sous-groupes, selon les aPL présents, a été définie en fonction du risque thrombotique [1] :

- catégorie I : plusieurs critères biologiques présents ;
- catégorie IIa : présence d'un LA isolé ;
- catégorie IIb : présence d'un ACL isolé ;
- catégorie IIc : présence d'un anticorps anti- β_2 GPI isolé.

Chez les patients présentant simultanément des LA, des anticorps anti- β_2 GPI et des ACL, le risque de survenue d'un événement thrombotique est plus fréquent que dans les populations de patients avec simple ou double positivité. Cela est également vrai chez les patients asymptomatiques en cas de positivité des anticorps décelée avant tout événement clinique. Chez les triples positifs asymptomatiques, l'incidence annuelle de survenue d'événements thrombo-emboliques artériels ou veineux est de 5,3 % avec une incidence cumulée de 9,8 % à 2 ans et de 37,1 % à 10 ans [5].

Encadré 22.1 Critères de classification révisés du syndrome des antiphospholipides (critères de Sydney 2006) [1]

Présence d'un syndrome des antiphospholipides si association d'au moins un critère clinique et d'un critère biologique.

Critères cliniques

1. Thrombose

Un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose artérielle, veineuse ou d'un petit vaisseau dans n'importe quel tissu ou organe (thrombose objectivée par une stratégie diagnostique validée, soit confirmée par un examen d'imagerie de référence ou par un examen histologique). Dans cette dernière situation, il doit s'agir d'une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire.

2. Manifestations obstétricales

(a) une ou plusieurs morts fœtales inexplicables, avec fœtus morphologiquement normal, à partir de la 10^e semaine de gestation ou au-delà (morphologie normale établie par échographie ou examen direct)

ou

(b) une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^e semaine de gestation

liées à une éclampsie/pré-éclampsie grave ou des signes reconnus d'insuffisance placentaire

ou

(c) au moins trois avortements spontanés consécutifs avant la 10^e semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique parentale reconnue

Critères biologiques

Présence au minimum à deux reprises, espacées de 12 semaines d'intervalle d'un :

(1) anticoagulant circulant de type lupique (mise en évidence en suivant les recommandations de l'*International Society on Thrombosis and Haemostasis*)

ou

(2) anticorps anticardiolipides d'isotype IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (>40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile), avec des mesures par ELISA standardisé

ou

(3) anticorps anti- β_2 glycoprotéine I d'isotype IgG ou IgM dans le sérum ou le plasma, avec un titre moyen ou élevé (>40 GPL ou MPL, ou > 99^e percentile), avec des mesures par ELISA

Le SAPL est considéré comme primaire, s'il n'est pas associé à une autre maladie auto-immune. L'expression SAPL secondaire est, en général, employée pour les SAPL survenant chez un patient présentant un lupus systémique ou une autre maladie systémique auto-immune. Plutôt que de parler isolément de SAPL secondaire, il est conseillé de toujours préciser à quelle maladie le SAPL est associé, par exemple : SAPL associé à un lupus systémique.

Manifestations associées au syndrome des antiphospholipides, critères de la classification de Sydney

Les manifestations cliniques faisant partie des critères sont présentées dans l'encadré 22.1 [1].

Thrombose

Il s'agit d'un ou plusieurs épisodes symptomatiques de thrombose des gros troncs artériels ou veineux ou de petits vaisseaux dans n'importe quel tissu ou organe. Cette thrombose doit être objectivée par une stratégie diagnostique validée (notamment aspect caractéristique d'un examen d'imagerie de référence). Lorsque le diagnostic est fait par un examen histopathologique, seule une thrombose sans inflammation significative de la paroi vasculaire est prise en compte comme événement qualifiant.

Au cours du SAPL, les thromboses veineuses concernent le plus souvent les membres inférieurs, avec ou sans embolie pulmonaire. Mais elles peuvent survenir dans d'autres territoires (thromboses veineuses cérébrales, mésentériques) voire survenir dans des localisations inhabituelles, inso-

lites ou même quasi spécifiques (thromboses veineuses surrenaliennes entraînant un infarctus hémorragique des surrenales).

Il a été démontré qu'un anticoagulant circulant de type lupique (anticoagulant circulant phospholipide-dépendant) était le test biologique de détection des APL le plus fortement associé aux thromboses. Le risque de thrombose veineuse associé à ce type d'anticorps est multiplié par six, alors que le risque de thrombose veineuse associé aux anticorps anticardiolipides est nettement moins élevé, multiplié par deux. Cette hétérogénéité du risque de thrombose veineuse selon le type d'anticorps a été confirmée chez les malades lupiques et chez les malades sans maladie systémique associée. Les thromboses veineuses superficielles qui peuvent faire évoquer le diagnostic de SAPL chez certains patients ne font pas partie des critères de classification lorsqu'elles sont isolées.

Les thromboses artérielles (fig. 22.1) font partie des critères de classification quels que soient leur site et leur mécanisme (thrombose *in situ*, embolies d'origine cardiaque notamment valvulaires ou intracavitaires). La présence d'une sténose athéromateuse, même symptomatique, ne constitue pas un critère clinique. Le risque de thrombose artérielle associé aux anticorps est très hétérogène et c'est l'anticoagulant circulant qui est associé au plus fort risque de thrombose artérielle. Certains auteurs ont suggéré un risque d'athérosclérose accélérée au cours du SAPL. Cependant une origine plurifactorielle (antiphospholipides ou facteurs de risque classiques) ne peut être exclue, en particulier au cours du lupus systémique, et le rôle précis des antiphospholipides dans ces manifestations reste à préciser.

Que ces thromboses soient artérielles ou veineuses, les anticorps antiphospholipides sont associés à un risque de récurrence très élevé. Dans plus de 60 % des cas, les récurrences

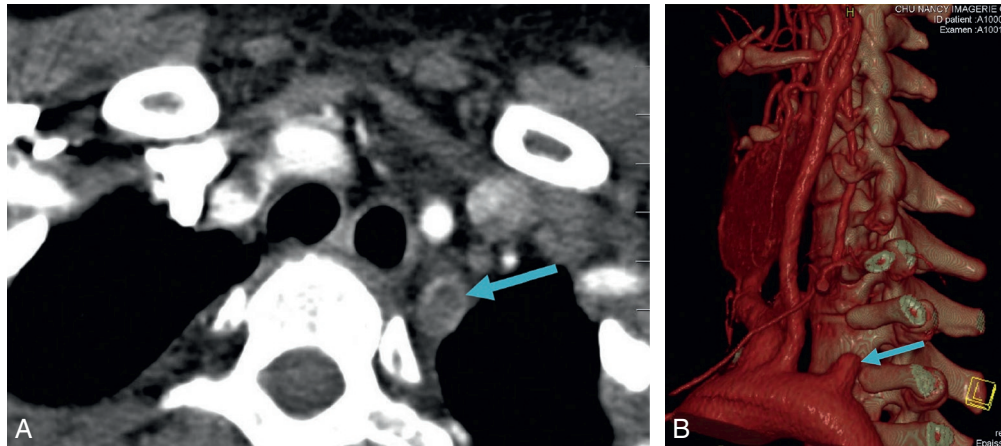


Fig. 22.1 Thrombose artérielle : coupe transversale (a) et reconstruction (b). Occlusion aiguë de l'artère sous-clavière gauche (flèches bleues) chez une patiente avec syndrome des antiphospholipides et triple positivité.

surviennent dans un territoire veineux lorsque le premier épisode a été veineux et dans un territoire artériel après un premier épisode artériel. Si le caractère idiopathique de ces thromboses est évocateur, les deux tiers des événements surviennent avec au moins un autre facteur de risque associé.

Manifestations obstétricales [1]

Le diagnostic de SAPL obstétrical est retenu devant l'une des manifestations suivantes :

- une ou plusieurs morts inexpliquées, avec un fœtus morphologiquement normal, à la 10^e semaine de gestation ou au-delà (morphologie normale établie par échographie ou examen direct) ;
- une ou plusieurs naissances prématurées d'un nouveau-né morphologiquement normal avant la 34^e semaine de gestation à cause : d'une éclampsie ou d'une pré-éclampsie grave ou de signes reconnus d'insuffisance placentaire ;
- au moins trois avortements spontanés consécutifs avant la 10^e semaine de gestation sans cause anatomique ou hormonale maternelle et sans cause chromosomique maternelle ou paternelle.

Manifestations associées au syndrome des antiphospholipides ne figurant pas parmi les critères de la classification de Sydney

Les **lésions valvulaires cardiaques** sont fréquentes dans le SAPL : épaissement valvulaire, végétations, nodules et dysfonction valvulaire. Dans une étude prospective multicentrique évaluant l'évolution clinico-biologique de 1 000 patients atteints de SAPL primaire ou associé à une maladie auto-immune, 14,3 % des patients présentaient une valvulopathie ou des végétations de type endocardite non infectieuse de Libman-Sacks (fig. 22.2), de façon indépendante de la présence d'un lupus systémique [6]. Cette fréquence des lésions valvulaires cardiaques peut cependant être plus importante en ayant recours à un dépistage systématique des patients par échographie cardiaque transœsophagienne.

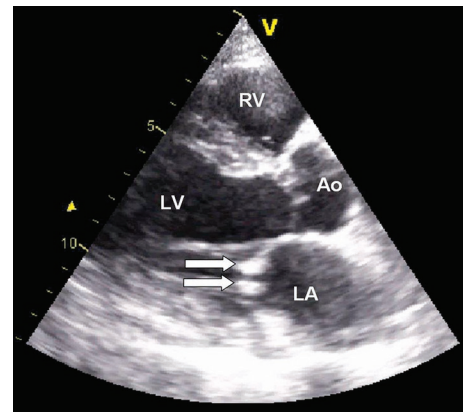


Fig. 22.2 Endocardite nodulaire de Libman-Sacks avec lésions valvulaires mitrales (flèches blanches). Ao : aorte ; LA : oreillette gauche ; LV : ventricule gauche ; RV : ventricule droit.

Elles peuvent être présentes en l'absence de manifestations cardinales du syndrome et ne sont pas considérées comme des critères de classification ni de définition. Les végétations de type endocardite non infectieuse de Libman-Sacks sont considérées comme très évocatrices du SAPL. Les lésions valvulaires et l'endocardite de Libman-Sacks sont classiquement retrouvées dans le lupus systémique, une méta-analyse récente montre que le risque de valvulopathie est cependant trois fois plus élevé lorsque des aPL sont présents [7].

La présence d'un **livedo** est retrouvée chez 20 à 25 % des patients atteints de SAPL [6] sans en être pour autant spécifique. Différents aspects cliniques ont été décrits : *livedo reticularis*, *livedo racemosa*. Des thromboses microvasculaires cutanées (fig. 22.3) sont souvent observées dans le SAPL, en l'absence d'inflammation de la paroi artérielle. Chez les patients atteints de SAPL associé à un lupus systémique, la présence d'un livedo et d'une thrombopénie était plus fréquente que les patients atteints de SAPL primaire [6].

Une **thrombopénie** est retrouvée chez 29,6 % des patients atteints de SAPL au cours de l'évolution de la maladie [6] et résulte de plusieurs mécanismes. Elle peut être la conséquence d'un processus de consommation. Elle peut s'associer alors à un risque de thrombose. L'autre mécanisme

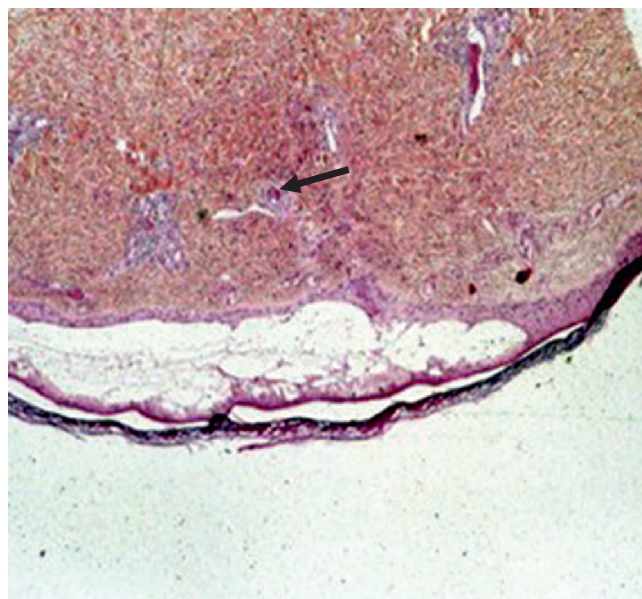


Fig. 22.3 Histologie cutanée objectivant des thromboses (flèche) de vaisseaux dermiques et hypodermiques chez une patiente consultant pour un purpura bulleux associé à des anticorps antiphospholipides.

est une destruction plaquettaire accélérée. Ce mécanisme immunologique (auto-anticorps dirigés spécifiquement contre des cibles plaquettaires) peut entraîner une thrombopénie profonde et un risque hémorragique. L'association aPL et purpura thrombopénique idiopathique est fréquente (près de 40 % des patients dans la littérature [8]).

Finalement, face à un patient à un moment donné, si l'on ne dispose pas d'éléments évolutifs, il peut être difficile de déterminer le mécanisme et la signification de la thrombopénie.

En cas de thrombopénie associée aux aPL, la persistance du risque thrombotique justifie de poursuivre le traitement anticoagulant si cette indication a été portée en raison d'antécédents de thrombose (du moins si le compte plaquettaire est supérieur à 50 G/L). Si la thrombopénie est grave, associée à un syndrome hémorragique, le traitement ne diffère pas de celui des autres thrombopénies auto-immunes. Toutefois, il faut avoir présent à l'esprit le risque de thrombose lorsque le compte plaquettaire se normalise, voire en pratique dès 50 G/L, d'autant plus si les LA persistent à un taux significatif [8].

En pratique, toute thrombopénie au cours d'un SAPL doit faire l'objet d'un suivi attentif et toute aggravation brutale doit faire redouter la possibilité d'un syndrome catastrophique des antiphospholipides.

L'**atteinte neurologique** du SAPL est variée. Si les accidents vasculaires cérébraux font partie intégrante des critères cliniques de SAPL, d'autres manifestations neurologiques ont été rapportées. Leur lien avec les aPL et avec le SAPL n'est pas formellement établi. Le syndrome de Sneddon comprenant un livedo et un accident vasculaire cérébral, ischémique transitoire ou constitué est associé dans 50 % des cas aux aPL. Il a aussi été décrit la survenue de myélopathie transverse, d'épilepsie, de céphalées ou de migraine. Dans le SAPL confirmé, la persistance d'un taux élevé d'aPL semble associée à des troubles cognitifs et un risque de démence.

L'**atteinte rénale spécifique** est classiquement d'une néphropathie vasculaire pouvant toucher toutes les structures vasculaires rénales dont on décrit deux types : une forme artérielle (proximale ou distale, aiguë ou chronique) et une forme veineuse. La pathogénie de l'atteinte rénale n'est pas encore complètement élucidée ; elle résulte de thrombi formés soit *in situ*, soit d'embolies rénaux à point de départ cardiaque ou des gros vaisseaux. La vascularisation rénale étant terminale, ces thrombi sont responsables d'infarctus ou de zone d'ischémie/nécrose rénale avec stimulation intense du système rénine-angiotensine-aldostérone à l'origine d'une hypertension artérielle (HTA) secondaire sévère [9].

Syndrome catastrophique des antiphospholipides

Le syndrome catastrophique des antiphospholipides (*catastrophic antiphospholipid syndrome* ou CAPS) est la forme la plus sévère de SAPL avec un taux de mortalité d'environ 50 % malgré le traitement. Un consensus [10] a été proposé pour définir les critères diagnostiques et les traitements de ce syndrome. Il est défini par la défaillance d'au moins trois organes, systèmes ou tissus, développée en moins d'une semaine, confirmée par l'histologie avec présence de thromboses des petits vaisseaux et par la présence durable d'aPL (encadré 22.2). L'obtention d'une preuve histologique est

Encadré 22.2 Critères de classification internationale du syndrome catastrophique des antiphospholipides [9]

Quatre critères :

1. défaillance évidente d'au moins trois organes, systèmes et/ou tissus^a
2. apparition des symptômes de façon simultanée ou en moins d'une semaine ;
3. confirmation histologique par thromboses des petits vaisseaux dans au moins un des organes et/ou tissus^b ;
4. confirmation biologique de la présence d'aPL (LA et/ou ACL et/ou anti- β_2 GPI)^c.

CAPS certain : présence des quatre critères.

CAPS probable :

- présence des quatre critères, excepté la défaillance limitée à deux organes, systèmes ou tissus ;
- présence des quatre critères, excepté l'absence de confirmation biologique à au moins 6 semaines attribuée à un décès précoce d'un patient jamais testé pour les aPL auparavant ;
- 1, 2 et 4 ;
- 1, 3 et 4 mais développement du troisième événement en plus d'une semaine mais en moins d'un mois, malgré une anticoagulation.

^a Forte suspicion clinique de thromboses des vaisseaux confirmée par un examen d'imagerie approprié ;

^b Pour la confirmation histologique, des signes évidents de thromboses doivent être présents bien que des lésions de vascularite peuvent coexister occasionnellement.

^c Si le patient n'a pas été déjà diagnostiqué SAPL, la confirmation biologique requiert la présence d'aPL au moins à deux reprises, espacées de 6 semaines d'intervalle. Cependant, il ne faut pas attendre la confirmation d'une deuxième détection des aPL pour traiter le CAPS.

souvent difficile, parfois impossible pendant les épisodes de CAPS. La biopsie rénale est habituellement contre-indiquée à la phase aiguë devant l'instabilité tensionnelle ou l'impossibilité de suspendre l'anticoagulation. La biopsie d'organes plus accessibles est à privilégier de façon systématique (intérêt de la biopsie cutanée) [10, 11].

Le traitement est peu standardisé et associe habituellement anticoagulants, corticostéroïdes, échanges plasmatiques ou immunoglobulines (Ig) intraveineuses. D'autres traitements sont en évaluation.

Un facteur déclenchant est retrouvé dans 50 % des cas (infection, chirurgie, arrêt ou sous-dosage d'un traitement anticoagulant curatif). Il en résulte la notion récente de prévention du CAPS pour éviter sa survenue lors des situations à risque. Si un facteur déclenchant est mis en évidence, son traitement est également indispensable [10].

Des recommandations (encadré 22.3) ont été établies concernant la prise en charge de ces patients lors d'une chirurgie [12, 13].

Traitement

La thérapeutique se base sur une anticoagulation plus ou moins un traitement antiplaquettaire à long terme en fonction des événements cliniques. Simultanément, le contrôle strict des facteurs de risques cardiovasculaires classiques ne doit pas être négligé. Différents algorithmes et recommandations ont été proposés dans la littérature pour le traitement du SAPL (fig. 22.4) [4].

En France, une prophylaxie primaire par antiplaquettaire est proposée par certains [14] mais non démontré par les résultats d'une étude prospective randomisée [15]. Les patients à « profil d'aPL à haut risque », c'est-à-dire présence

Encadré 22.3 Prévention péri-opératoire du syndrome catastrophique des antiphospholipides, d'après Costedoat et Erkan [12, 13]

Évaluation préopératoire

- Une thrombopénie modérée (>50 G/L) et un temps de céphaline activé (TCA) spontanément allongé secondaire à la présence d'un anticoagulant circulant ne sont pas une contre-indication à la chirurgie.
- Une intervention chirurgicale doit reposer sur une indication formelle en l'absence d'alternative. Un geste endovasculaire est à préférer chaque fois que possible.

En période péri-opératoire

- Réduction au maximum de toutes les manipulations intravasculaires.
- Les garrots doivent être évités et le brassard à tension doit être changé de position régulièrement pour diminuer la stase veineuse induite par les mesures tensionnelles répétées.
- Toute complication doit faire craindre une thrombose voire un CAPS. Un collapsus peut traduire une insuffisance surrénale aiguë par thrombose bilatérale des surrénales.

Anticoagulation péri-opératoire

- Doit être optimisée pour limiter au minimum les périodes sans anticoagulants.
- Doit être associée aux moyens mécaniques de prévention des thromboses veineuses.
- En présence d'un TCA préopératoire spontanément allongé secondaire à la présence d'un LA, la surveillance du traitement anticoagulant se fait par la surveillance de l'héparinémie et non par celle du TCA.
- Une récurrence de thrombose est possible malgré un traitement anticoagulant semblant *a priori* adapté.
- Une surveillance postopératoire attentive est indispensable pour dépister précocement un épisode de thrombose induite par l'héparine.

d'un LA, association de plusieurs aPL ou titre persistant d'ACL à un taux moyen ou élevé, ou patients associant un SAPL et un lupus systémique avec présence persistante à des taux significatifs d'ACL ou de LA, représentent un groupe à haut risque de thromboses artérielles et pourraient bénéficier d'une telle prophylaxie [16]. Les autres facteurs de risque de survenue d'un premier événement thrombotique trouvés dans la littérature sont l'HTA et la présence à des taux significatifs persistants de LA ou d'ACL de type IgG [17, 18].

Pour le SAPL obstétrical, le traitement de référence repose sur l'association héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose prophylactique et aspirine à faible dose. Chez les femmes enceintes, un traitement par HBPM est proposé pour la thromboprophylaxie : dose prophylactique en l'absence d'antécédent thrombotique et dose traitement en cas d'antécédent thrombotique ou de thrombose aiguë.

En prévention secondaire des thromboses, la prophylaxie se base sur le traitement anticoagulant au long cours à dose curative (INR entre 2 et 3 en prévention secondaire des thromboses veineuses et INR entre 3 et 3,5 pour les atteintes artérielles) [19]. Les anticoagulants oraux directs n'ont pas été étudiés dans ce contexte et ne sont pas recommandés.

Conclusion

Le SAPL est une thrombophilie acquise caractérisée par des manifestations cliniques (thrombotiques ou obstétricales) associées à la présence durable d'anticorps antiphospholipides (aPL). Le traitement repose essentiellement sur la thérapeutique antithrombotique (anticoagulation plus ou moins antiplaquettaire selon le territoire atteint) sans que les immunosuppresseurs aient fait preuve de leur efficacité hormis dans le CAPS. La prise en charge de ces patients doit être réalisée dans des centres spécialisés de manière pluridisciplinaire et avec des attitudes codifiées. Les grossesses sont suivies dans des maternités de niveau 3. Une surveillance attentive est indispensable ainsi qu'une prévention systématique du CAPS lors des situations à risque, sa survenue pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients.

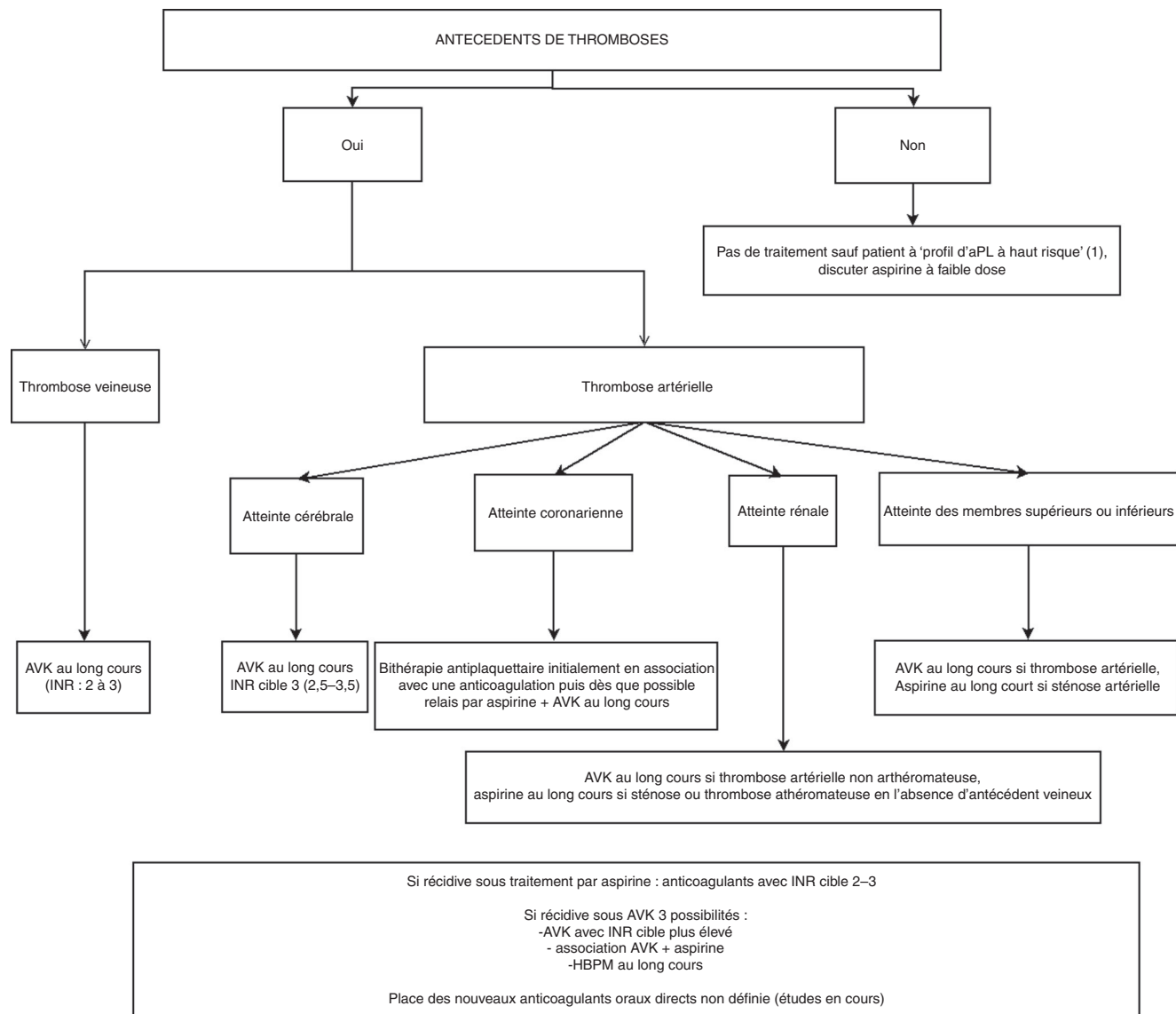


Fig. 22.4 Gestion du traitement antithrombotique au long cours chez les patients avec aPL (à l'exclusion du SAPL obstétrical).

(1) Profil d'aPL à haut risque : présence d'un LA, association de plusieurs aPL ou titre persistant d'ACL à un taux moyen ou élevé.

AVK : antivitamines K ; INR : *international normalized ratio*.

Références

- [1] Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 295-306.
- [2] Nzerue CM, Hewan-Lowe K, Pierangeli S, et al. « Black swan in the kidney » : renal involvement in the antiphospholipid antibody syndrome. *Kidney Int* 2002; 62 : 733-44.
- [3] Wahl D, Saadi L, Perret-Guillaume C, et al. Syndrome des antiphospholipides. Classification actuelle et indications thérapeutiques. *Med Thérapeutique* 2007; 13 : 1-11.
- [4] Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients : report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2011; 20 : 206-18.
- [5] Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, et al. Incidence of a first thromboembolic event in asymptomatic carriers of high-risk antiphospholipid antibody profile : a multicenter prospective study. *Blood* 2011; 118 : 4714-8.
- [6] Cervera R, Piette JC, Font J, et al. Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 2002; 46 : 1019-27.
- [7] Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus : meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation* 2011; 124 : 215-24.
- [8] Diz-Küçükaya R, Hacıhanefioğlu A, Yenerel M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura : a prospective cohort study. *Blood* 2001; 98 : 1760-4.
- [9] Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 : 3147-54.
- [10] Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome : international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003; 12 : 530-4.

- [11] Erkan D, Espinosa G, Cervera R. Catastrophic antiphospholipid syndrome : updated diagnostic algorithms. *Autoimmun Rev* 2010; 10 : 74–9.
- [12] Costedoat-Chalumeau N, Arnaud L, Saadoun D, et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Rev Med Interne* 2012; 33 : 194–9.
- [13] Erkan D, Leibowitz E, Berman J, et al. Perioperative medical management of antiphospholipid syndrome : hospital for special surgery experience, review of literature, and recommendations. *J Rheumatol* 2002; 29 : 843–9.
- [14] Hereng T, Lambert M, Hachulla E, et al. Influence of aspirin on the clinical outcomes of 103 anti-phospholipid antibodies-positive patients. *Lupus* 2008; 17 : 11–5.
- [15] Erkan D, Harrison MJ, Levy R, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. *Arthritis Rheum* 2007; 56 : 2382–91.
- [16] Saadoun D, Piette JC, Wahl D, et al. Management of antiphospholipid syndrome. *Rev Med Interne* 2012; 33 : 217–22.
- [17] Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers. A multicentre, retrospective follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68 : 397–9.
- [18] Ruffatti A, Del Ross T, Ciprian M, et al. Risk factors for a first thrombotic event in antiphospholipid antibody carriers : a prospective multicentre follow-up study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 : 1083–6.
- [19] Wahl D, Perret-Guillaume C, Piette JC. The management of thrombosis in the antiphospholipid antibody syndrome : insights from recent clinical trials and remaining unsolved issues. *Rev Med Interne* 2008; 29 : 731–4.

Thrombopénies induites par les héparines

A. Mulot, M. Toussaint-Hacquard, E. de Maistre, B. Tardy-Poncet, D. Wahl, J. Perrin, T. Lecompte

PLAN DU CHAPITRE

Mécanismes probables.	209	Traitement anticoagulant chez un sujet avec antécédent de thrombopénie induite par les héparines	213
Circonstances du diagnostic	209		
Démarche diagnostique.	210		
Traitement à la phase aiguë	211		

La fréquence des thrombopénies induites par les héparines (TIH) a probablement diminué avec l'utilisation moindre des héparines non fractionnées (HNF – fréquence admise : 1 à 3 %) ; néanmoins il faut rester vigilant du fait du risque thrombotique en général veineux, mais pouvant toucher tous les territoires, et d'expression clinique protéiforme. Ce risque, caractéristique de cette thrombopénie médicamenteuse, est décrit y compris lors de traitements par une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou de l'utilisation de formes particulières d'administration (verrous héparinés de cathéters).

Le diagnostic doit être envisagé de manière appropriée (ni trop souvent ni trop tard) et construit logiquement et rigoureusement sur un ensemble d'éléments cliniques et biologiques définissant le syndrome TIH ; il est souhaitable d'associer étroitement le service de soins et celui d'hématologie biologique et pour la gestion thérapeutique, la pharmacie de l'établissement.

Mécanismes probables

La nature immunologique du phénomène est reconnue mais il persiste des incertitudes quant aux mécanismes moléculaires précis qui entraînent l'activation plaquettaire, la diminution de la numération plaquettaire et les complications thrombotiques. Les anticorps pathogènes, habituellement des IgG, reconnaissent un complexe associant le facteur plaquettaire 4 (FP4) en présence d'héparine (ou d'une macromolécule polyanionique) ou plus rarement une autre chémokine de la même famille que le FP4 : interleukine 8 ou *neutrophil-activating peptide 2* (cytokines à forte affinité pour l'héparine) [1, 2]. Il n'est pas encore établi si cette hétérogénéité antigénique a une importance pour la prise en charge des patients. Les complications thrombo-

tiques seraient la conséquence d'une activation pluricellulaire impliquant non seulement les plaquettes mais aussi les cellules endothéliales et les monocytes, avec syndrome d'activation systémique de la coagulation.

Il semble que la survenue d'une TIH puisse être favorisée par :

- les lésions vasculaires avec activation plaquettaire, en particulier en période péri-opératoire (chirurgie orthopédique et cardiovasculaire) ;
- le type d'héparine prescrite, les HNF étant plus « réactives » que les HBPM (la fréquence serait au moins 10 fois plus élevée avec les HNF).

Aucun cas de TIH primo-induite par un traitement par danaparoiide n'a été rapporté, quelques observations avec fondaparinux ont été publiées sans que l'imputabilité soit formelle [3].

Circonstances du diagnostic

Les TIH peuvent toucher des patients de tout âge, des cas étant rapportés chez les nouveau-nés [4].

Formes asymptomatiques : surveillance de la numération plaquettaire

L'évocation du diagnostic de TIH commence par l'analyse soigneuse de l'évolution de la numération plaquettaire (NP). Le délai typique de survenue de la thrombopénie est de 5 à 21 jours. Mais ce délai peut être soit :

- plus court (avant le 5^e jour, voire dès le 1^{er} jour de traitement) en cas d'exposition à une héparine dans les 100 jours précédents [4], y compris si ce traitement ne s'est pas accompagné de signes évocateurs d'une TIH ;

- plus long, notamment avec les HBPM [5], voire retardé jusqu'à quelques jours après l'arrêt de l'administration d'héparine [4].

Plutôt qu'un chiffre seuil, il faut prendre en considération une diminution de la NP, par exemple supérieure à 40 % par rapport à la NP initiale avant traitement. La cassure est souvent franche sur une durée assez courte (24–48 heures) et d'autant plus facilement détectable que les contrôles sont rapprochés ; en France, la prescription d'héparine (HNF) doit s'accompagner au minimum d'une NP avant le début du traitement puis deux fois par semaine durant les trois premières semaines et ensuite une fois par semaine jusqu'à l'arrêt du traitement. Des profils typiques de diminution de la numération plaquettaire ont été décrits dans la littérature [4].

Formes symptomatiques

La TIH se distingue des autres thrombopénies médicamenteuses par la survenue de complications thrombotiques ; les complications hémorragiques étant exceptionnelles, même en cas de thrombopénie inférieure à 50 G/L (et dans ce cas souvent associée à une coagulopathie de consommation) [1].

Les accidents thrombotiques sont veineux ou artériels et sont évocateurs s'ils sont les deux à la fois ou de siège insolite : veine du membre supérieur, veine mésentérique, aorte abdominale, surrénales, cutanées – aux points d'injection de l'héparine et parfois après une phase inflammatoire... (tableau 23.1). Une certaine résistance biologique au traitement par HNF (moindre allongement du temps de céphaline + activateur [TC + A] en cas de doses hypocoagulantes) peut également annoncer une TIH [1].

En cas de TIH avec thrombose, le pronostic vital ou fonctionnel est en jeu et le traitement par héparine doit impérativement être arrêté et remplacé par d'autres anticoagulants

Tableau 23.1 Complications thrombo-emboliques associées au syndrome de TIH : localisation et fréquence [8].

Localisation	Nombre de complications thrombo-emboliques (%)
Artérielle	126 (29,2 %)
Artères des membres inférieurs ou supérieurs	71 (16,4 %)
Accident vasculaire cérébral ischémique	26 (6,0 %)
Thrombose aortique	16 (3,7 %)
Infarctus du myocarde	10 (2,3 %)
Autres*	3 (0,7 %)
Veineuse	306 (70,8 %)
Thromboses veineuses profondes proximales	114 (26,4 %)
Embolie pulmonaire	103 (23,8 %)
Thromboses veineuses profondes distales	78 (18,1 %)
Thromboses veines cérébrales	7 (1,6 %)
Autres**	4 (0,9 %)

* une occlusion artérielle hépatique, pancréatique et rénale ; un infarctus mésentérique ; un infarctus splénique.

** deux thromboses de l'oreillette droite ; une thrombose de la veine jugulaire interne ; une maladie veino-occlusive hépatique.

d'action rapide [1]. Devant toute manifestation clinique insolite, le diagnostic de TIH doit être envisagé même si la NP n'a pas franchi le plancher fatidique de 150 G/L.

Démarche diagnostique

Elle associe le service clinique et l'équipe d'hématologie expérimentée la plus proche afin de mettre en place les stratégies diagnostique et thérapeutique. Des scores de probabilité basés sur le degré de la thrombopénie, son délai d'apparition, la survenue de complications thrombotiques et la présence d'autres causes de thrombopénie peuvent apporter une aide lors de la démarche diagnostique [6].

Principes de la démarche et son initiation

Ce n'est pas la démarche classique du diagnostic d'une thrombopénie qu'il faut appliquer. Le myélogramme est rarement utile. Il faut procéder à une analyse rapide mais structurée du cas, orientée vers le diagnostic de TIH, considéré comme le plus probable, ou parmi les plus probables [7].

Cette analyse repose sur :

- l'authenticité de la thrombopénie (vérification en urgence avec les moyens usuels) et sa qualification au sein des autres paramètres de l'hémogramme : isolée ou accompagnée d'éléments contingents sans valeur d'orientation comme une anémie dite de la maladie aiguë, les signes d'une inflammation systémique... ; ou au contraire avec des éléments capitaux d'orientation vers un diagnostic différentiel utile ;
- la reconstitution soigneuse de l'évolution de la NP par rapport à l'administration d'héparine, des autres médicaments, et des événements cliniques principaux, permettant d'authentifier une diminution de la NP chronologiquement liée à l'exposition à une héparine et compatible avec le diagnostic de TIH. Cette étape est essentielle et facilitée par un dossier patient exhaustif et bien ordonné.

Dès ce stade, le traitement par héparine est en général substitué même s'il existe souvent des diagnostics différentiels, en particulier pour les patients hospitalisés (encadré 23.1).

La remontée de la NP, qui débute typiquement à la 48^e heure après l'arrêt du traitement, est un critère diagnostique très important mais retardé. Chez des patients avec une thrombopénie très marquée et/ou en présence d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), le mouvement de correction peut être plus lent. Il est important de tenir compte de l'évolution habituelle de la NP dans les contextes déjà mentionnés (interventions en orthopédie ou traumatologie, chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle, procédures de suppléance d'organe).

Un score de probabilité diagnostique prétest « 4 T » a été proposé [1] : *thrombocytopenia* (thrombopénie), *timing* (délai de survenue), *thrombosis* (thrombose), *other treatment* (autre traitement). Ce score peut permettre de poursuivre les investigations biologiques à bon escient.

Encadré 23.1 Diagnostics différentiels

- Médicaments :
 - cardiovasculaires : anti-IIb/IIIa ; thiénoxyridines ; digoxine ; quinidine...
 - paracétamol...
- Activation/consommation sur des matériaux artificiels :
 - ballon de contre-pulsion intra-aortique
 - suppléance rénale
- Causes infectieuses :
 - sepsis
 - syndrome d'activation macrophagique
 - infection à cytomégalovirus...
- Allo-immunisation post-transfusionnelle dans le système HPA (*human platelet antigens*)
- Carence aiguë (d'utilisation) en folates
- CIVD : interprétation délicate, satellite d'une TIH ou associée à un autre tableau clinique
- Microangiopathie thrombotique
- Transfusions massives (déplétion plaquettaire)

Courbe N°1: PSP 5 μ g
 Courbe N°2: PSP 10 μ g
 Courbe N°3: HNF 1U
 Courbe N°4: HNF 0,5U

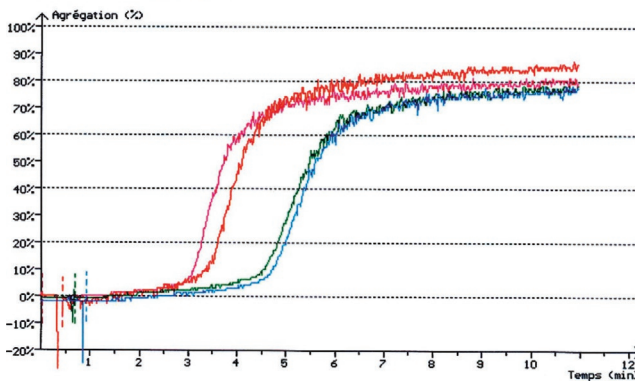


Fig. 23.1 Exemples typiques d'activation plaquettaire dépendant de l'héparine. Test d'agrégation plaquettaire (photométrie, avec du plasma riche en plaquettes d'un témoin) : courbes en présence de l'héparine, des anticorps associés aux TIH et d'un polysaccharide fortement sulfaté – PSP 5 μ g/mL (en violet) ou 10 μ g/mL (en rouge) – ou d'HNF – 0,5 U/mL (en bleu) ou 1 U/mL (en vert).

Tests biologiques proposés pour augmenter la probabilité diagnostique et leurs limites

Il existe deux types de tests, de conception et de mise en œuvre différentes. Les premiers s'intéressent au rôle activateur plaquettaire, dépendant de l'héparine, des anticorps associés aux TIH. Ils consistent à étudier l'effet des anticorps présents dans le plasma du patient sur des plaquettes de donneurs en présence d'héparine (fig. 23.1). Ces tests sont longs à mettre en œuvre (typiquement une demi-journée), sont tributaires de la disponibilité en plaquettes et de leurs caractéristiques, requièrent de nombreux contrôles et un savoir-faire [4] ; ils permettent la mise en évidence d'une éventuelle réactivité croisée au danaparoiide. Les seconds

tests, de méthodologie immunologique, mettent en évidence la présence d'anticorps héparine-dépendant dirigés contre le FP4 seulement [4].

En l'absence de critères absolus de définition d'une TIH, il est particulièrement difficile de déterminer rigoureusement la sensibilité et la spécificité des tests qui dans le meilleur des cas ne sont pas supérieures à 90 % [8].

L'association des deux types de tests, qui sont complémentaires, est logique et correspond aux recommandations.

Au terme de l'épisode, il est capital de faire la synthèse du dossier en prenant en compte les tests biologiques, l'évolution complète de la NP et les diagnostics différentiels plausibles et ayant fait l'objet d'une démarche diagnostique structurée, pour aboutir à une conclusion diagnostique claire qui figure dans le dossier patient et le compte rendu d'hospitalisation, validé par un référent en hémostase de l'établissement de soins.

Traitement à la phase aiguë

Traitement anticoagulant de substitution

Dès qu'il existe suffisamment d'arguments pour évoquer une TIH et sans attendre le résultat des tests de recherche des anticorps, toute administration d'héparine, y compris sous forme de purge (verrou de cathéter), doit être arrêtée et tous les cathéters intravasculaires pré-enduits d'héparine retirés. Du fait du risque thrombotique associé aux TIH, il est recommandé de toujours mettre en route un traitement antithrombotique de remplacement au minimum jusqu'à la correction de la NP. Ce traitement sera administré à dose au moins prophylactique lors de thrombopénies isolées et à dose traitement en présence de thromboses artérielles ou veineuses [1]. Lorsque l'héparine incriminée dans la survenue de la thrombopénie est administrée par voie SC, le relais est débuté au moment où l'injection suivante aurait dû être faite. Le moment opportun d'instauration de l'anticoagulant de remplacement quand il s'agit d'une HNF administrée par voie IV continue doit être discuté avec un référent en hémostase.

En vue de l'introduction de l'anticoagulant de remplacement, une évaluation simple de l'hémostase (temps de Quick, fibrinogène, D-dimères) et de la fonction rénale doit être réalisée en urgence.

En France, deux molécules ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) : danaparoiide et argatroban ; mais il n'existe aucune étude randomisée les comparant directement (tableau 23.2). Fondaparinux et les nouveaux anticoagulants oraux directs n'ont pas été évalués dans cette indication [4]. **Danaparoiide** (Orgaran®) est indiqué pour le « traitement prophylactique » ou « curatif » des manifestations thrombo-emboliques chez les patients atteints de TIH aiguë ou ayant des antécédents documentés de TIH [9, 10]. C'est un mélange d'héparane-, dermatane- et chondroïtine-sulfate, donc de structure proche des héparines, avec une activité anti-Xa aisément mesurable biologiquement. Son élimination est rénale (utilisation contre-indiquée chez le patient insuffisant rénal sévère). Des protocoles d'utilisation sont disponibles, adaptés à différentes situations sauf aux cardiopathies emboligènes. Il existe un schéma d'administration à dose préventive (voie SC) et à dose dite « curative » (deux options : SC ou perfusion IV, après un bolus). Il est

Tableau 23.2 Principales caractéristiques comparatives de danaparoïde et argatroban, anticoagulants de remplacement à effet rapide (administrés par voie parentérale).

	Danaparoïde (Orgaran®)	Argatroban (Arganova®)
Nature	Héparinoïde naturel	Molécule synthétique dérivée de la L-arginine
Mécanisme action	Activité anti-Xa antithrombine médiée	Anti-IIa direct
Réaction croisée	Possible	Non
Schéma posologique	Prophylaxie ou traitement	Prophylaxie ou traitement
Voie administration	IV ou SC	IV
Monitoring biologique	+ (activité anti-Xa)	+++ (TCA ± test spécifique)
Voie élimination	Rein	Foie
Demi-vie	25 h	1 h

fortement suggéré de n'utiliser la dose prophylactique, soit 750 U anti-Xa 3 fois/jour, qu'après s'être assuré de l'absence de thrombose [4]. Une réactivité croisée est possible, le meilleur élément pour la repérer étant la surveillance au moins quotidienne de la NP. La surveillance de l'activité anti-Xa est recommandée pour les traitements à forte dose et en cas d'insuffisance rénale modérée, à la recherche d'un surdosage. Tout résultat doit être interprété avec le biologiste et/ou le médecin référent en hémostase.

Argatroban (Arganova®), molécule de synthèse de petite taille, inhibiteur direct de la thrombine est disponible dans cette indication à l'AMM pour « l'anticoagulation chez les adultes ayant une thrombopénie induite par l'héparine (TIH) de type II, nécessitant un traitement antithrombotique par voie parentérale [10]. Le diagnostic doit être

confirmé par un test d'activation plaquettaire induite par l'héparine ou un test équivalent. Cependant, cette confirmation ne doit pas retarder le début du traitement ».

Son élimination se fait par voie hépatique avec une demi-vie d'une heure. L'administration se fait par voie intraveineuse sans bolus avec une posologie adaptée au contexte clinique : réduction de posologie dans certaines situations notamment pour les patients de réanimation, après une intervention cardiaque et avec une insuffisance hépatique modérée. Il n'existe pas de schéma posologique validé pour la prophylaxie. Il n'y a pas de réaction croisée possible.

Traitements immunologiques

Les corticoïdes ne sont pas indiqués. Les immunoglobulines humaines polyvalentes IV et les plasmaphères ont été exceptionnellement utilisées.

Traitements à éviter

L'utilisation d'un antagoniste de la vitamine K (antivitamine K ou AVK), seul, à la phase aiguë d'une TIH, doit être proscrite, car non seulement elle n'assure pas une protection immédiate, mais elle peut aussi exposer à des accidents thrombotiques gravissimes (nécrose cutanée, gangrène veineuse). Les transfusions de plaquettes ne sont pas recommandées, car elles peuvent induire ou aggraver les complications thrombotiques et sont envisagées uniquement en cas d'hémorragie grave.

Relais par un antivitamine K

Après remontée de la numération plaquettaire et stabilisation clinique, le traitement anticoagulant oral par AVK est initié, avec précaution (fig. 23.2). Il est conseillé de recourir à l'aide d'un médecin expérimenté dans le domaine. La règle des deux INR dans la zone thérapeutique 2 jours consécutifs est applicable pour arrêter le chevauchement (attention particulière en cas de traitement par argatroban qui influence l'INR).

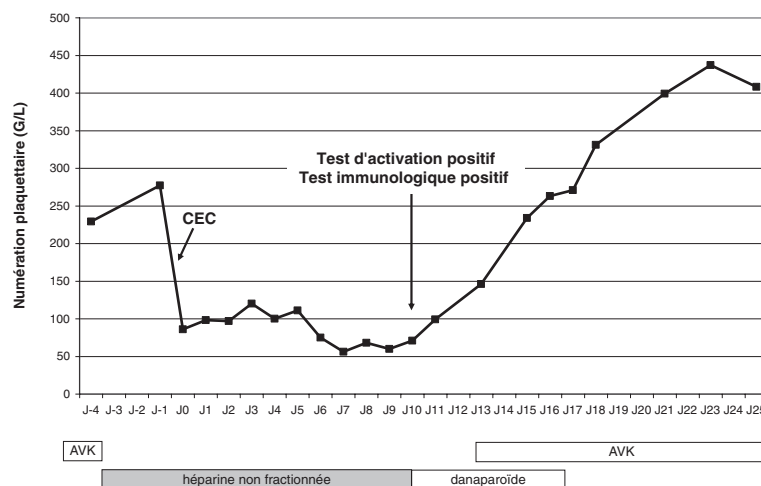


Fig. 23.2 Évolution typique de la NP en cas de TIH post-chirurgicale. L'héparine est remplacée par danaparoïde avant la reprise du traitement par antagoniste de la vitamine K (AVK).

Traitement anticoagulant chez un sujet avec antécédent de thrombopénie induite par les héparines

En cas d'antécédents de TIH et nécessité d'un traitement anticoagulant, il convient d'une façon générale d'éviter la réintroduction d'héparine sous quelque forme ou dose que ce soit en particulier dans les 100 premiers jours après une TIH et en cas de persistance détectable d'anticorps. En France, en cas de nécessité d'un traitement anticoagulant préventif, l'utilisation de danaparoïde est recommandée.

D'autres molécules pourraient être proposées mais l'expérience clinique de leur usage en cas d'antécédent de TIH est limitée :

- fondaparinux (Arixtra®), dabigatran (Pradaxa®), rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®) pour la prophylaxie post-chirurgie articulaire majeure du membre inférieur ;
- fondaparinux (Arixtra®), en cas de prophylaxie médicale ;
- fondaparinux (Arixtra®), rivaroxaban (Xarelto®), dans le traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ;
- bivalirudine (Angiox®) dans le cas particulier d'une revascularisation coronaire endovasculaire percutanée.

Références

- [1] Amiral J, Marfaing-Koka A, Wolf M, et al. Presence of autoantibodies to interleukin-8 or neutrophil-activating peptide-2 in patients with heparin-associated thrombocytopenia. *Blood* 1996 ; 88 : 410–6.
- [2] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141(2 Suppl) : e495S–530S.
- [3] Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007 ; 356(25) : 2653–5, discussion 2653–5.
- [4] Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia. 5th ed. Boca Raton, FL : CRC Press ; 2013.
- [5] Gruel Y, Pouplard C, Nguyen P, et al. French Heparin-Induced Thrombocytopenia Study Group. Biological and clinical features of low-molecular-weight heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2003 ; 121(5) : 786–92.
- [6] Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia : pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2003 ; 121(4) : 535–55.
- [7] De Maistre E, Fohlen-Walter A, Lecompte T. Prise en charge d'un malade avec thrombopénie survenant en cours d'un traitement par une héparine. In : Samama CM, de Moerloose P, Hardy JF, Sié P, Steib A, editors. Hémorragies et thromboses périopératoires : approche pratique. Paris : Masson ; 2000. p. 237–50.
- [8] Fohlen-Walter A, de Maistre E, Mulot A, et al. Does negative heparin-platelet factor 4 enzyme-linked immunosorbent assay effectively exclude heparin-induced thrombocytopenia ? *J Thromb Haemost* 2003 ; 1(8) : 1844–5.
- [9] Tardy-Poncet B. Danaparoïde : une revue de ses propriétés pharmacologiques et de son utilisation clinique dans le traitement des thrombopénies induites par l'héparine. Edition Focus Di, ADIS International, 2000 ; 1–25.
- [10] Alatri A, Armstrong AE, Greinacher A, et al. Results of a consensus meeting on the use of argatroban in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring antithrombotic therapy - a european perspective. *Thromb Res* 2012 ; 129(4) : 426–33.

Cancer et thrombose

A.-C. Arnoult, M. Righini

PLAN DU CHAPITRE

Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique chez le patient cancéreux	215	Modèles d'évaluation des risques pour la prédiction de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients cancéreux	222
Épidémiologie du cancer chez le patient présentant un épisode de maladie thrombo-embolique veineuse	217	Récurrences d'événements thrombo-emboliques chez le patient cancéreux	223
Physiopathologie de la thrombose veineuse chez le patient cancéreux	217	Dépistage du cancer au décours d'un épisode de maladie thrombo-embolique veineuse	224
Rôle des acteurs de l'hémostase dans la progression du cancer	218	Choix thérapeutique pour le traitement de la thrombose chez le patient cancéreux	224
Effets des héparines sur la progression du cancer et la survie des patients cancéreux	220	Conclusions	224
Biomarqueurs de maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients cancéreux	221		

Au cours du XIX^e siècle, l'association entre la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) et le cancer a été décrite par S. Bouillaud en 1823 puis par A. Trousseau en 1865 [1]. Plusieurs années plus tard, en 1878, T. Billroth retrouve des cellules cancéreuses au sein de thrombi, ce qui laisse suggérer une relation étroite entre le système de la coagulation et la formation de métastase à distance [2]. Si le patient cancéreux présente un fort risque de MTEV, l'incidence de la MTEV varie selon le type de cancers, jusqu'à 20 % dans le cas de néoplasie à haut potentiel thrombogène, tels les cancers pancréatiques ou les gliomes malins.

Épidémiologie et facteurs de risque de la maladie thrombo-embolique chez le patient cancéreux

L'incidence de la MTEV chez le patient cancéreux est difficile à préciser car il existe de nombreux paramètres de variabilité. Les populations d'étude sont différentes selon : la nature des cancers développés et leur localisation, leur potentiel invasif, leur stade (métastatique ou non) ; le choix des critères de jugement des études (types de MTEV retenues, circonstances diagnostiques) ; les traitements proposés (chirurgical, chimiothérapie, radiothérapie, traitements adjuvants) ; les nombreuses comorbidités des patients indépendamment de

leur état néoplasique. Les résultats de l'étude de Chew et al., réalisée à partir du registre californien du cancer, précisent l'incidence de MTEV chez les patients cancéreux selon le type de cancers et le stade de leur maladie (fig. 24.1) [3].

Les cancers à plus haut potentiel thrombotique regroupent : les néoplasies hématologiques, pulmonaires, gastro-intestinales, pancréatiques ; les lymphomes ; les localisations cérébrales, hépatiques ; les leucémies ; les cancers ovariens, rénaux [3, 4].

Parmi les facteurs de risque reconnus se trouvent les différentes thérapeutiques proposées aux patients. Les chimiothérapies présentent un rôle indéniable dans la survenue de MTEV [5], surtout lorsqu'elles sont administrées au cours des stades métastatiques. On estime qu'elles augmentent de deux à six fois le risque de MTEV [6].

Parmi les traitements anti-angiogéniques, la thalidomide et le lenalidomide utilisés dans le myélome, surtout s'ils sont associés à la dexaméthasone ou la doxorubicine, peuvent augmenter le taux de MTEV de 20 à 40 % (ce taux est moindre avec les nouveaux analogues de la thalidomide) [7]. Les traitements anti-angiogéniques comme le bévazumab étaient à l'origine considérés comme à haut risque de MTEV, en particulier lorsqu'ils étaient associés à une chimiothérapie, mais leur rôle semble actuellement marginal pour la thrombose veineuse, alors qu'ils confèrent un risque augmenté pour le risque de thrombose artérielle (HR : 2,0 ; IC95 % : 1,05–3,75) [8, 9]. Le sunitimid et le sorafénid sont

Cancer and Stage (No.)*	2-y Cumulative Incidence, No. (%)†	Concurrent Diagnosis of VTE and Cancer, No. (%)‡	Rate of VTE/Patient-Years, %		Death, %	
			Year 1	Year 2	Year 1	Year 2
Prostate						
Localized (33 383)	324 (1.0)	14 (<0.1)	0.8	0.2	2.7	5.8
Regional (7041)	93 (1.3)	2 (<0.1)	1.0	0.3	2.6	6.6
Remote (3515)	43 (1.2)	6 (0.2)	0.9	0.8	25.1	45.9
Breast						
Localized (27 014)	216 (0.8)	1 (<0.1)	0.5	0.3	1.8	4.4
Regional (13 629)	182 (1.3)	2 (<0.1)	1.0	0.4	4.4	12.4
Remote (2029)	53 (2.6)	2 (0.1)	2.8	1.4	43.6	62.0
Lung						
Localized (6558)	85 (1.3)	7 (0.1)	1.1	0.5	24.6	41.2
Regional (8775)	193 (2.2)	22 (0.2)	2.3	1.1	46.2	68.7
Remote (22 486)	544 (2.4)	96 (0.4)	5.0	1.7	81.1	92.7
Colon/rectum						
Localized (10 623)	108 (1.0)	4 (<0.1)	0.9	0.2	8.3	13.3
Regional (12 766)	313 (2.4)	26 (0.2)	2.3	0.5	14.5	26.3
Remote (6409)	186 (2.9)	37 (0.6)	4.3	1.1	59.9	80.0
Melanoma						
Localized (8065)	27 (0.3)	0	0.2	0.1	2.2	6.5
Regional (431)	4 (0.9)	0	0.7	0.3	12.3	33.2
Remote (466)	12 (2.6)	1 (0.2)	4.4	0	64.8	77.9
Non-Hodgkin lymphoma						
Localized (2577)	40 (1.5)	4 (0.2)	1.7	0.2	25.3	34.4
Regional (1706)	55 (3.2)	8 (0.5)	3.5	0.6	28.3	39.1
Remote (4416)	95 (2.1)	20 (0.4)	2.5	0.6	40.6	51.2
Uterus						
Localized (6437)	77 (1.2)	6 (0.1)	0.8	0.4	2.8	6.0
Regional (1302)	29 (2.2)	1 (0.1)	1.5	1.1	15.4	27.4
Remote (598)	29 (4.8)	4 (0.7)	6.4	1.9	52.7	69.1
Bladder						
Localized (8411)	74 (0.9)	3 (<0.1)	0.6	0.3	9.5	17.0
Regional (833)	17 (2.0)	3 (0.4)	2.6	0	38.4	57.3
Remote (324)	14 (4.3)	0	7.9	1.9	76.9	87.7
Pancreas						
Localized (467)	15 (3.2)	3 (0.6)	4.2	4.5	71.5	87.8
Regional (1889)	56 (3.0)	7 (0.4)	4.9	2.1	75.0	90.0
Remote (2933)	160 (5.4)	38 (1.3)	20.0	3.3	93.8	97.4
Stomach						
Localized (1020)	24 (2.3)	1 (0.1)	2.5	0.4	26.0	38.5
Regional (2168)	73 (3.4)	6 (0.3)	3.8	1.3	45.2	65.9
Remote (2050)	90 (4.4)	18 (0.9)	10.7	1.5	84.6	94.7
Ovary						
Localized (899)	7 (0.8)	1 (0.1)	0.7	0.1	2.9	5.7
Regional (500)	13 (2.6)	6 (1.2)	2.0	0.9	11.2	18.2
Remote (3948)	131 (3.3)	26 (0.7)	3.6	0.9	31.9	49.7
Kidney						
Localized (2445)	33 (1.3)	9 (0.4)	1.2	0.3	5.9	9.6
Regional (1021)	39 (3.8)	9 (0.9)	3.7	0.9	17.7	29.4
Remote (1180)	41 (3.5)	11 (0.9)	6.0	1.5	68.6	82.5

Abbreviation: VTE, venous thromboembolism.

*Does not include 24 835 patients with unknown or undefined stage of cancer.

†Includes concurrent and subsequent cases.

‡The percentage represents the percentage of cases of that cancer type and stage.

Fig. 24.1 Incidence de la MTEV chez les patients du registre californien du cancer selon le stade de leur maladie.

Source : Chew HK, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006 ; 166(4) : 458–64.

également à plus haut risque de thrombose artérielle (RR : 3,03 ; IC95 % : 1,25–7,37) mais ne sont pas associés à un plus haut risque de thrombose veineuse [10]. On reconnaît enfin un rôle des traitements associés tels que l'érythropoïétine ou la darbépôétine (RR : 1,57 ; IC95 % : 1,31–1,87), ou tout autre facteur de stimulation des lignées hématopoïétiques, ou encore les hautes doses de corticostéroïdes [11]. Les traitements hormonaux associés (en particulier dans le cas du cancer du sein) augmentent considérablement les risques de thrombose. Dans le cas du tamoxifène, le risque est augmenté y compris lorsque le traitement hormonal est administré seul afin de prévenir les récurrences (13,6 % lorsque le tamoxifène est associé à la chimiothérapie *versus* 5 % lorsqu'il est administré seul). Par contre, les inhibiteurs oraux de l'aromatase de 3^e génération tels que l'exemestane (stéroïde inhibiteur irréversible), sont associés à un taux plus faible de MTEV [12].

La radiothérapie est considérée habituellement comme augmentant le risque de MTEV, mais il n'y a pas d'étude d'envergure le démontrant.

Les longs cathéters veineux centraux ou la présence de chambre implantable ont très clairement amélioré la prise en charge des patients cancéreux mais leur utilisation a été associée à une augmentation de la fréquence de thrombose veineuse centrale au niveau des membres supérieurs, en particulier au décours des chimiothérapies. Dans l'étude de Piran et al. menée sur des patients cancéreux porteurs d'un Port-a-Cath®, 8,5 % (IC95 % : 6,0–11,7) ont présenté une MTEV symptomatique (TVP aux membres supérieurs et/ou EP) durant le suivi [13]. Leur fréquence est difficile à estimer avec précision et il n'est pas usuel de rechercher systématiquement une MTEV chez un patient asymptomatique. La mise à disposition actuelle de cathéter « coaté », de nouvelle texture de cathéter ainsi que les changements de

procédure pour la mise en place de ces dispositifs ont permis de réduire la survenue de telles thromboses pouvant expliquer partiellement les résultats différents selon les études.

En cas de chirurgie dans le cadre d'une néoplasie, le risque de MTEV est augmenté de deux fois par rapport aux patients non cancéreux [14] et le risque perdure de façon substantielle durant les 7 semaines qui suivent [15]. De multiples facteurs contribuent à cela : l'âge le plus souvent avancé, la durée des procédures chirurgicales qui sont souvent plus délicates et difficiles, et l'immobilisation postopératoire qui est parfois plus prolongée. Ainsi, si la thromboprophylaxie n'est pas étendue au-delà de l'hospitalisation, les patients cancéreux présentent un risque important de développer un événement thrombotique après leur retour à domicile [16].

Les facteurs de risque habituellement reconnus tels que l'âge, l'immobilisation, l'obésité, les comorbidités souvent associées (infections, pathologies pulmonaires ou rénales, thrombophilies) majorent le risque de MTEV. On estime que la mutation du facteur V Leiden chez un patient atteint par un cancer augmente de douze fois le risque de faire une MTEV. Les antécédents de MTEV confèrent comme pour tout patient non cancéreux un sur-risque de récurrence, mais celui-ci est nettement majoré chez le patient cancéreux (20,7 % *versus* 6,8 % dans la série de Prandoni [17]).

La survenue d'une MTEV est également plus élevée dans la période suivant le diagnostic de cancer en particulier durant les 3 premiers mois (OR : 53,5 ; IC95 % : 8,6–334,4) avec persistance d'un risque élevé au-delà [18]. Par ailleurs, la survenue d'une MTEV chez un patient atteint de cancer est une cause de morbidité et de mortalité. Ainsi, le délai de survie à 1 an est de 12 % parmi les patients chez lesquels a été diagnostiquée une MTEV dans le même temps que le cancer et de 36 % pour ceux sans MTEV [19].

Enfin, l'hospitalisation confère un sur-risque de MTEV chez le patient cancéreux (OR : 2,34 ; IC95 % : 1,63–3,36) [20].

Épidémiologie du cancer chez le patient présentant un épisode de maladie thrombo-embolique veineuse

La thrombose veineuse est parfois la première manifestation du cancer et offre alors une opportunité de diagnostic et de traitement précoce [21]. Chez les patients qui présentent une MTEV symptomatique, 4 à 12 % d'entre eux présentent un cancer concomitant diagnostiqué lors de l'examen clinique initial ou qui le sera dans les mois suivant le diagnostic de MTEV [22], mais le plus souvent, le cancer diagnostiqué est à un stade avancé ou métastatique [19]. La probabilité de diagnostiquer un cancer est d'autant plus élevée (trois à quatre fois) que la MTEV était initialement considérée comme idiopathique [22]. La méta-analyse de Carrier et al. montre que le risque de développer un cancer dans l'année qui suit le diagnostic de MTEV est de 6,3 % (IC95 % : 5,6–6,9) et passe à 10 % (IC95 % : 8,6–11,3) lorsque la MTEV est considérée comme idiopathique. Ce risque décroît ensuite de façon graduelle [23]. Le risque de diagnostiquer un cancer est également associé à la localisation du cancer. Dans le registre danois, on constate que parmi les patients qui

présentent un cancer dans l'année qui suit le diagnostic de MTEV, 15 % ont un cancer pulmonaire, 11 % un cancer de la prostate, 7,9 % un cancer du pancréas, 7 % un cancer du côlon, 4,3 % un cancer du sein et 2,5 % présentent une leucémie ou un lymphome non hodgkinien [19]. Dans l'étude réalisée par White et al. à partir du registre californien des cancers, le SIR (*standardized incidence ratio*) est à 4,2 pour la leucémie myéloïde, 2,8 pour les cancers de l'ovaire, 2,7 pour les lymphomes non hodgkinien, 2,6 pour les cancers du pancréas, 2,5 pour les cancers rénaux et 1,8 pour les cancers de l'estomac et des poumons.

Physiopathologie de la thrombose veineuse chez le patient cancéreux

Pathogenèse de la thrombose veineuse chez le cancéreux

La thrombose associée au cancer est d'origine multifactorielle et le développement du cancer est associé à un état prothrombotique. La fibrine et les autres composants du thrombus ont un rôle non seulement sur la thrombogénèse mais aussi sur l'adhésion des cellules tumorales [24]. De nombreuses études histopathologiques ont montré la présence de fibrine ou de clou plaquettaire autour de prélèvements anatomopathologiques de tissu tumoral. Ceci suggère l'activation de mécanisme de la coagulation et la participation de la formation des thrombi dans la croissance des tissus malins.

Mécanismes prothrombotiques

L'activation de la coagulation chez les patients cancéreux est multifactorielle et complexe [25]. Une part importante est liée aux mécanismes propres des substances prothrombotiques exprimées par les cellules tumorales elles-mêmes. Les cellules tumorales peuvent en effet activer la coagulation par de multiples voies : en produisant des substances pro-coagulantes ou pro-agrégantes, ou en relarguant des substances pro-inflammatoires [26]. Les cellules cancéreuses favorisent également la fibrinolyse (fig. 24.2).

Cytokines dérivées des cellules tumorales

Les cellules tumorales produisent et relarguent de multiples cytokines incluant les TNF-alpha, l'IL-1Bêta et le facteur de croissance endothélial (*vascular endothelial growth factor* ou VEGF) qui sont impliqués dans le développement de thrombose chez les patients cancéreux. Les cibles majeures des cytokines dérivées des tumeurs sont l'endothélium vasculaire et les leucocytes. Les TNF-alpha et IL-1Bêta induisent l'expression du facteur tissulaire (FT) endothéliale et régulent à la baisse l'expression de thrombomoduline (protéine membranaire de la surface endothéliale ayant une forte affinité pour la thrombine, formant un complexe avec celle-ci pour activer le système anticoagulant via la protéine C). Ces mêmes cytokines stimulent également la production d'inhibiteurs de fibrinolyse (PAI1) et donc altèrent la réponse antithrombotique de l'endothélium. Le VEGF dérivé des cellules tumorales induit aussi l'expression du facteur tissulaire par les cellules endothéliales, suggérant l'implication du FT dans la néovas-

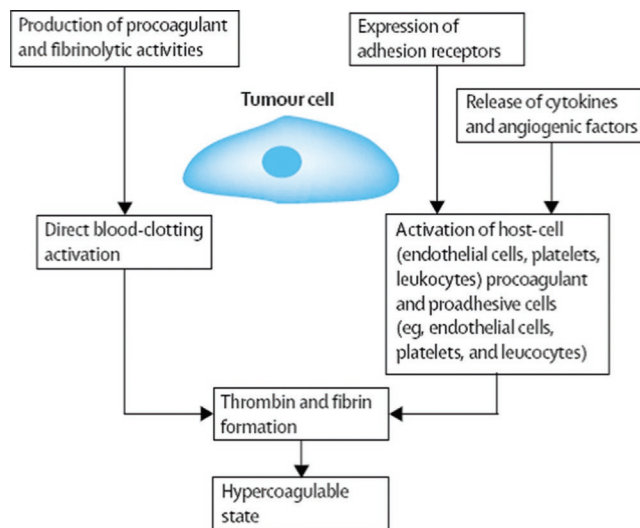


Fig. 24.2 Propriétés prothrombogènes des cellules tumorales.

Source : Prandoni P, Falanga A, Piccoli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005 ; 6(6) : 401–10.

cularisation des tumeurs. Enfin, les cytokines induisent des changements dans l'expression des molécules d'adhésion des cellules endothéliales, augmentant la possibilité de la paroi du vaisseau à attirer les leucocytes et les plaquettes. D'une façon similaire aux cellules endothéliales, les monocytes sont activés par les cellules tumorales et leurs produits, et expriment du facteur tissulaire à leur surface. Les macrophages associés aux tumeurs (obtenues dans des modèles expérimentaux) et les cellules humaines tumorales expriment de façon substantielle plus de FT que les cellules contrôles, et les monocytes circulants des patients montrent une activité de FT augmentée. Les cytokines tumorales attirent et activent enfin également les polynucléaires, qui relarguent de l'oxygène actif et des protéases intracellulaires interagissant avec les cellules endothéliales et les plaquettes, en modifiant la balance hémostatique vers un statut prothrombotique [27].

Interactions cellulaires

La présence de molécules d'adhésion au niveau de la surface des cellules tumorales explique la possibilité de multiples interactions directes avec des cellules saines. Durant la dispersion hématogène, cette interaction est possible avec les cellules endothéliales, les plaquettes et les leucocytes. Les

cellules malignes adhérentes à la paroi du vaisseau favorisent l'activation de thrombus pariétaux mais également l'adhésion et l'arrêt des leucocytes et des plaquettes en relarguant des cytokines. Les cellules cancéreuses améliorent l'expression des P-sélectines sur les monocytes, les macrophages, les cellules endothéliales et les plaquettes, et produisent des P-sélectines ligands pour lier ces cellules. Ceci fournit une protection contre les cellules NK (*natural killers*), conduit à la survie des cellules tumorales et améliore leur adhésion à l'endothélium.

Les cellules cancéreuses peuvent également activer les plaquettes directement. Les plaquettes activées et les leucocytes relarguent des facteurs de croissance tumorale et facilitent la migration des cellules cancéreuses au travers de la paroi vasculaire (fig. 24.3) [26].

Rôle des acteurs de l'hémostase dans la progression du cancer

Les cellules cancéreuses présentent une faculté accrue de prolifération, de migration et induisent une protéolyse et une perméabilité locale. Elles présentent une diminution de leur sensibilité à l'apoptose et développent des fonctions de mobilité et d'adhésion [28]. Les acteurs de l'hémostase (les facteurs de coagulation, les fibrinolytiques et les plaquettes) en dehors de leur rôle pro-coagulant, participent directement au processus de l'extension tumorale, la fibrinogenèse étant essentielle pour la néo-angiogenèse, elle-même nécessaire à l'apport d'oxygène au niveau des cellules tumorales [29]. Les propriétés prothrombotiques des cellules tumorales jouent donc un rôle dans la survenue accrue d'événements thrombo-emboliques, mais contribuent également à la progression du cancer et la dissémination des cellules néoplasiques (fig. 24.4) [26].

Facteurs pro-coagulants : facteur tissulaire et activateur direct du facteur X

Parmi les facteurs pro-coagulants produits par les cellules tumorales, les plus étudiés sont le FT et l'activateur direct du facteur X.

Le FT est le premier activateur de la coagulation chez un sujet sain. Il forme un complexe avec le facteur VII pour activer les facteurs X et IX par protéolyse. Au niveau des vaisseaux sains, l'expression du FT est régulée. En temps

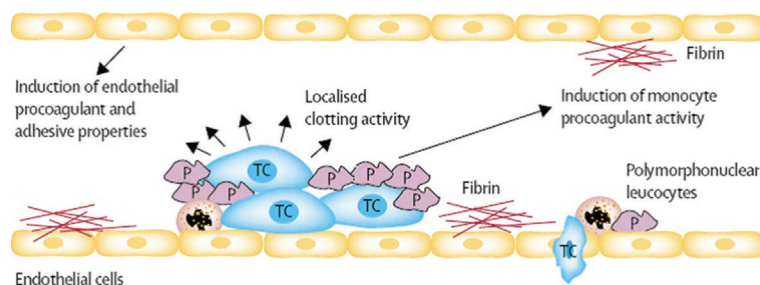


Fig. 24.3 Représentation des interactions entre les cellules tumorales et normales au niveau de la paroi vasculaire.

Source : Prandoni P, Falanga A, Piccoli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005 ; 6(6) : 401–10.

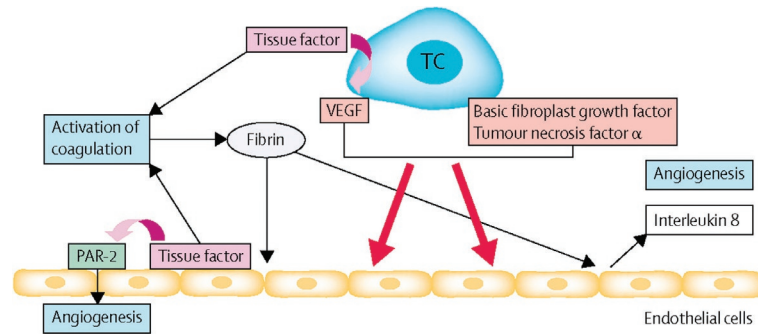


Fig. 24.4 Implication du facteur tissulaire dans la progression tumorale.

Source : Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005 ; 6(6) : 401–10.

normal, il peut être induit par un stimulus inflammatoire, tel que les cytokines IL-1Bêta et le facteur de nécrose tumorale alpha (*tumor necrosis factor-alpha* ou TNF-alpha), comme par des lipopolysaccharides bactériens. Au niveau des cellules malignes, le FT est exprimé de façon permanente.

L'activateur direct du facteur X est une protéinase-cystéine qui interagit directement avec le facteur X indépendamment du facteur VII.

Si un taux élevé de FT est associé à une progression du cancer et est un indicateur de pronostic défavorable, il a par contre été montré que l'inactivation du gène du FT inhibait l'expansion de la tumeur et des métastases [24, 30]. Au décours d'une néoplasie, on constate que l'expression aberrante de FT au niveau de la tumeur et des cellules endothéliales est favorisée par l'activation de l'oncogène k-ras et la perte du gène suppresseur de tumeur p53, ainsi que par des cytokines inflammatoires telles que l'IL-1bêta et le TNF-alpha [31]. Le FT seul, ou sous la forme d'un complexe avec le facteur VIIa, induit l'expression du facteur de croissance vasculaire (VEGF) et ralentit l'expression de la thrombospondine [32, 33], stimulant ainsi l'angiogenèse, l'adhésion et la migration cellulaire. Le complexe FT-facteur VIIa induit également la survie de cellules qui auraient dû aller vers l'apoptose [34]. Enfin le complexe FT-facteur VIIa-facteur Xa, restant actif grâce à sa liaison avec le TFPI (*tissue factor pathway inhibitor*), induit la transformation de la prothrombine en thrombine.

Il est intéressant de constater dans cette organisation le rôle émergent d'une activité non pro-coagulante du FT, dans sa capacité en particulier à moduler l'expression du VEGF au niveau des cellules malignes ou des cellules saines. Cette propriété régule la néovascularisation néoplasique et souligne un lien important entre activation de la coagulation, inflammation, thrombose et progression du cancer locale et métastatique.

Thrombine

La thrombine favorise l'expression du FT, du VEGF et de son récepteur, de facteurs de prolifération des fibroblastes, d'une matrice de métallo-protéinase via des récepteurs de protéase activée situés sur les cellules cancéreuses ou les cellules endothéliales. Cela conduit à la modification de la forme des cellules endothéliales et leur prolifération, augmente la perméabilité vasculaire, favorise la migration et améliore la survie des cellules cancéreuses [35]. La thrombine active également les plaquettes.

Fibrine

L'activation de la coagulation est un avantage pour la progression tumorale, car la fibrine est une excellente matrice pour l'angiogenèse. La matrice de fibrine protège également contre la protéolyse, et favorise la prolifération et la migration des cellules cancéreuses [24, 36].

Protéines fibrinolytiques

Les cellules tumorales expriment toutes les protéines de la régulation du système protéolytique incluant les urokinases, les activateurs du plasminogène, les récepteurs de l'activateur du plasminogène et les inhibiteurs de l'activateur du plasminogène 1 et 2 (PAI-1 et 2), nuisant globalement au système fibrinolytique. Cela se traduit par la conservation de la matrice de fibrine, l'invasion tumorale, la prolifération cellulaire et les métastases.

Activation plaquettaire

L'activation des plaquettes par la thrombine conduit au relargage de facteurs de croissance tels que VEGF, facteurs de croissance dérivés des plaquettes et facteurs de croissance des fibroblastes. Ces facteurs de croissance contribuent à l'angiogenèse et bloquent également l'apoptose.

Les cellules tumorales induisent également une activation plaquettaire et une agrégation directe par contact entre cellules en relarguant des facteurs solubles tels que l'ADP, la thrombine et d'autres protéases. Les plaquettes circulantes activées exposent au niveau de leur surface les antigènes P-sélectine et CD-63 favorisant l'adhésion cellulaire. L'activation des plaquettes augmente donc leur capacité à interagir avec les cellules endothéliales, les leucocytes et les cellules tumorales par des mécanismes d'adhésion spécifiques.

Les plaquettes favorisent également la synthèse de cyclo-oxygénase 2 (COX-2) au niveau des monocytes et il a été montré que la surexpression des COX-2 conduit à l'inhibition de l'apoptose, des interactions cellulaires anormales et un phénotype plus invasif. En outre, les prostaglandines (produits des COX-2 et médiateurs classiques de l'inflammation) peuvent limiter l'immunité du patient contre les tumeurs (tableau 24.1) [37].

Tableau 24.1 Rôle des différents acteurs de l'hémostase dans le développement et la progression tumorale.

Hémostase	Mécanismes	Effets sur la croissance et la progression du cancer
Protéines de la coagulation		
Interactions spécifiques		
Facteur tissulaire	⬆️ VEGF	⬆️ angiogenèse, ⬆️ perméabilité
	Expression de k-ras	Métastases, croissance cellulaire
FT–facteur VIIa	⬆️ VEGF, ⬇️ TSP, ⬆️ FT	⬆️ angiogenèse, ⬆️ survie cellulaire, ⬇️ apoptose
Facteur Xa	Facteur pro-coagulant	⬆️ prolifération cellulaire
thrombine	FT, VEGF, VEGFR, bFGF, MMP-2	Modification de forme des cellules, ⬆️ prolifération cellulaire, ⬆️ perméabilité, migration, ⬆️ survie cellulaire, ⬆️ protéolyse
	Activation plaquettaire, libération de facteur de croissance	⬆️ angiogenèse, ⬇️ apoptose
	Mobilisation des molécules d'adhésion	⬆️ mobilité
Interactions pro-coagulantes		
TF–facteur VIIa	Formation de thrombine et de fibrine	Matrice pour l'angiogenèse, ⬆️ expression du FT
TF–facteur VIIa–facteur Xa	Formation de thrombine	
Protéines fibrinolytiques		
u-PA, t-PA	Protéolyse, fibrinolyse	Invasion, prolifération
PAI-1, PAI-2	Conservation de la matrice de fibrine	⬆️ angiogenèse
Plaquettes	Libération de facteurs de croissance (VEGF, PDGF, bFGF)	⬆️ angiogenèse, ⬆️ perméabilité, ⬇️ apoptose
	Expression de P-sélectines	⬆️ adhésion des cellules cancéreuses, ⬆️ migration
	Protection des cellules NK	⬆️ survie cellules tumorales
	⬆️ COX-2	⬇️ apoptose

bFGF : facteur de croissance des fibroblastes basiques; cellules NK : cellules *natural-killer*; COX-2 : cyclo-oxygénase-2; FT : facteur tissulaire; PAI-1 ou 2 : inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type 1 ou 2; PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes; t-PA : activateur du plasminogène tissulaire; TSP : thrombospondine; u-PA : activateur de l'urokinase du plasminogène; VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire; VEGFR : récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Effets des héparines sur la progression du cancer et la survie des patients cancéreux

En 1992, Prandoni observe une réduction importante de la mortalité dans le sous-groupe de patients cancéreux avec MTEV qui étaient mis sous HBPM [38]. Ces données ont été confirmées par la méta-analyse de neuf études comparant HBPM et héparine standard dans le traitement de la MTEV [39]. Mais les études réalisées par la suite, cherchant à prouver un bénéfice sur la survie de ces patients, n'ont pas été concluantes. Seuls les patients dont le pronostic vital dépassait les 6 mois à l'induction du traitement bénéficiaient d'une héparinothérapie (alors qu'ils étaient exempts de toute MTEV) avec un OR à 0,47 (IC95 % : 0,30–0,75); pour les patients inclus à un stade plus avancé de leur maladie, cette thérapeutique ne montrait aucun gain en termes de survie [40–42]. Les résultats de ces études ont été supportés par des théories sur les mécanismes de l'héparine sur la progression du can-

cer (études *in vitro* et *in vivo*). En plus de ses effets sur la coagulation, en diminuant le taux de thrombine et la fibrino-formation, l'héparine semble avoir d'autres propriétés antimétastatiques [43]. Le premier mécanisme non anticoagulant de l'héparine est sa possibilité à limiter les interactions entre les cellules néoplasiques et les plaquettes par sa fixation aux P-sélectines exposées à la surface des plaquettes activées. Ludwig et al. ont testé l'impact de l'héparine non fractionnée, des héparines de bas poids moléculaires et du fondaparinux sur les interactions tumorales dépendant des P-sélectines *in vitro* et sur la formation des métastases *in vivo*. Cette fonction inhibitrice est fortement corrélée à une inhibition du modèle de métastases pulmonaires expérimentales *in vivo* [44]. Les sélectines sont également exprimées par les leucocytes (L-sélectines) et au niveau de l'endothélium vasculaire (E et P-sélectines). L'héparine peut également inhiber la L-sélectine entraînant un blocage de la réponse inflammatoire. L'extravasation des cellules cancéreuses est ainsi bloquée par la liaison de l'héparine aux sélectines [45].

La seconde propriété non anticoagulante de l'héparine est sa possibilité à inhiber l'héparanase des cellules cancéreuses. L'héparanase est une enzyme exprimée par de nombreuses cellules cancéreuses humaines. Cette enzyme effondre la barrière polysaccharide, facilitant l'invasion des cellules à travers la membrane basale vasculaire et, par voie de conséquence, l'angiogenèse et les métastases. Chez l'humain, l'expression importante de l'héparanase est corrélée à une agressivité des tumeurs dans le cas des cancers du sein, du poumon, de l'ovaire, du pancréas, à petites cellules, des leucémies myéloïde aiguë et des myélomes. Mais l'utilisation de l'héparine n'a pas encore à ce jour fait suffisamment la preuve de son efficacité dans le cadre de la prise en charge du patient cancéreux pour que son utilisation en pratique courante fasse objet de recommandations.

Biomarqueurs de maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients cancéreux

Numération formule sanguine

Khorana a mis en évidence une association entre l'hyperleucocytose, l'anémie et la thrombocytose présente avant une chimiothérapie et le risque de MTEV [46]. L'hyperleucocytose supérieure à $11 \times 10^9/L$, essentiellement les neutrophiles ou les monocytes, majorerait de deux fois le risque de MTEV, particulièrement si celle-ci persiste après un premier cycle de chimiothérapie (3 % de MTEV *versus* 1,7 % chez ceux qui voient s'abaisser leur taux de leucocytes post-chimiothérapie *versus* 1,2 % chez ceux qui avaient un taux de leucocytes normal au départ). Le rôle exact de l'hyperleucocytose dans la relation cancer/MTEV n'est pas élucidé. On a également constaté que si un taux élevé de leucocytes confère un sur-risque de MTEV, il confère également une surmortalité chez les patients recevant une chimiothérapie [47]. Khorana a également montré qu'une anémie à moins de 10 g/dL avant l'administration d'une chimiothérapie ou l'utilisation d'agents stimulant l'érythropoïèse augmentent de 1,8 fois le risque de thrombose [46]. Le rôle de la thrombocytose dans le sur-risque de MTEV est quand à lui connu depuis longtemps. Cette association a de nouveau été mise en évidence dans l'étude prospective CATS (*Vienna Cancer and Thrombosis Study*) [48] : les patients avec des taux de plaquettes supérieurs à $443 \times 10^9/L$ avaient un risque de MTEV 3,5 fois supérieur. Les plaquettes activées libèrent de nombreuses molécules prothrombotiques depuis leurs granules alpha et leurs granules denses, et synthétisent de la thromboxane A2. Elles changent également de forme et expriment des phospholipides prothrombotiques à leur surface. Elles émettent enfin depuis leur surface de petites vésicules nommées microparticules (MP), qui semblent être 50 à 100 fois plus prothrombogène que leur équivalent en surface en plaquettes activées [49]. Les cellules tumorales interagissent de multiples façons avec les plaquettes, ce qui favorise la formation de métastases, l'angiogenèse, leur protection vis-à-vis des cellules immunes, la croissance des tumeurs et augmentent leur pouvoir invasif [50].

P-sélectine soluble

La P-sélectine est de la famille des molécules d'adhésion cellulaires qui sont libérées depuis les granules alpha des plaquettes activées et des corps de Weibel-Palade des cellules endothéliales. Elle joue un rôle crucial dans la thrombogénèse et l'état prothrombotique chez le patient cancéreux. La P-sélectine sert de médiateur à l'adhésion des leucocytes et des plaquettes aux cellules tumorales. Les patients qui présentent un épisode de MTEV ont un taux élevé de P-sélectine sérique, mais on remarque également que le fait d'avoir un taux élevé de P-sélectine confère un sur-risque de MTEV chez les patients non cancéreux [51]. Dans une étude prospective sur une population de patients cancéreux, les taux de P-sélectine élevés prédisaient un risque augmenté de 2,6 fois de développer une MTEV [52]. La probabilité cumulée de MTEV est de 12 % chez les patients avec une P-sélectine élevée autour du 75^e percentile sur la population d'étude comparée à 4 % pour les bas taux de P-sélectine.

D-dimères et fragments 1 + 2 de prothrombine

Le dosage des D-dimères est un indicateur global de l'activation de la coagulation et de la fibrinolyse. Il existe une relation étroite suggérée entre la progression du cancer et l'activation du système de coagulation et plusieurs études ont montré que les taux élevés de D-dimères sont associés à un sur-risque de MTEV chez le patient cancéreux. Dans l'étude CATS, le dosage des D-dimères s'est révélé comme un biomarqueur valable pour la prédiction de la MTEV chez ces patients (fig. 24.5) [53].

Les fragments de prothrombine 1 + 2 (F1 + 2) sont relargués quand le facteur Xa clive la prothrombine en thrombine. Dans l'étude CATS, les taux élevés des F1 + 2 prédisaient un risque augmenté de deux fois pour la MTEV [54]. De façon tout à fait intéressante, le HR le plus élevé pour la MTEV était retrouvé chez les patients qui avaient les deux caractéristiques (D-dimères et F1 + 2 de prothrombine élevées, soit HR à 3,6) correspondant à une incidence cumulée de 15 % à 6 mois après l'inclusion dans l'étude par rapport à 5 % pour ceux n'ayant pas ces marqueurs augmentés. Apparemment, ces marqueurs reflètent l'hypercoagulabilité des patients cancéreux et se complètent pour l'identification des patients à haut risque de MTEV. Il est à noter que les D-dimères sont également des marqueurs de prédiction du risque de récurrence chez les patients cancéreux après arrêt de l'anticoagulation [55].

Potentiel de génération de thrombine

La thrombine est une enzyme clé du processus de coagulation. Le potentiel de génération de thrombine endogène reflète l'association de multiples facteurs influençant la coagulation. Plusieurs études ont montré une association entre un potentiel de génération de thrombine élevé et un risque augmenté de MTEV chez des patients non cancéreux. Dans l'étude CATS, le potentiel de génération de thrombine a été déterminé chez les patients cancéreux : 4 % des patients avec des taux bas ont développé une MTEV durant le suivi comparé à 11 % pour ceux ayant un taux élevé, avec un HR à 2,1. Ainsi les patients avec un risque élevé peuvent être identifiés avec un test reflétant leur propre potentiel procoagulant.

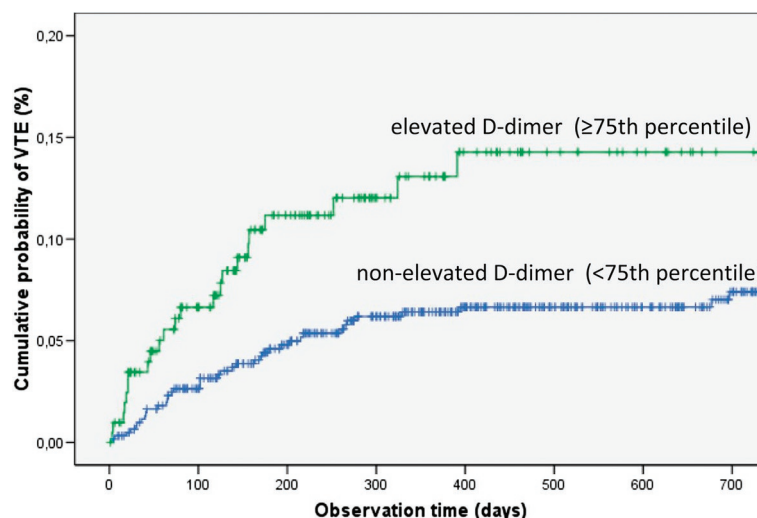


Fig. 24.5 Analyse de Kaplan-Meier du risque de MTEV chez des patients cancéreux en fonction du taux élevé ou non de D-Dimère. Le taux de 1,44 µg/mL correspond au 75^e percentile de la population totale de l'étude. Source : Pabinger JJ, Thaler, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood* 2013 ; 122(12) : 2011–8.

Microparticules et facteur tissulaire

Les microparticules (MP) du plasma dérivent des plaquettes, des érythrocytes, des monocytes, des leucocytes, des cellules endothéliales et des cellules musculaires lisses. Elles sont chargées négativement, sont définies par une surface riche en phosphatidylsérine procoagulante et mesurent 0,1 à 1,0 µm. Dans le cas de cancers, les MP peuvent également provenir des cellules cancéreuses. Si aucune association significative entre MP et MTEV n'a été montrée dans CATS, le taux de MP était significativement plus élevé pour le groupe des patients atteints d'un cancer que dans le groupe contrôle (par âge et sexe). Par ailleurs, au niveau des MP issues des cellules endothéliales, on retrouve la présence de FT qui leur est associé (association qui se fait lors de la constitution des MP). Certaines études ont montré que le FT est fortement exprimé chez les patients cancéreux [56] mais le dosage de ces MP associées à du FT ne peut être considéré à ce jour comme biomarqueur de thrombose pour un patient cancéreux compte tenu des résultats discordants des études (résultats différents selon les types de cancers).

Facteurs de coagulation et C-reactive protein

Les taux élevés de fibrinogène sont associés à un risque élevé de thrombose artérielle ou veineuse. La C-reactive protein (CRP), qui est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, induit l'expression de FT au niveau des monocytes, des cellules musculaires lisses et des cellules endothéliales [57]. Dans l'étude rétrospective de Kroger et al. menée sur 507 patients cancéreux, la CRP était identifiée comme un possible marqueur de MTE [20]. Dans CATS, si la CRP élevée apparaît comme prédictive d'une MTEV en analyse univariée, elle n'est plus significative comme marqueur en analyse multivariée (après ajustement sur les variables telles que le site des cancers, la chimiothérapie, la radiothérapie, la chirurgie, la présence de métastases, le taux de P-sélectine soluble); on ne peut donc s'en servir à ce jour comme d'un marqueur fiable pour la MTEV dans ce contexte.

Modèles d'évaluation des risques pour la prédiction de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients cancéreux

L'utilisation de modèles d'évaluation de risque pour la stratification des patients cancéreux par rapport à leur risque de développer une MTEV est une approche nouvelle et prometteuse qui permettra de proposer une prophylaxie aux patients qui pourraient en bénéficier.

Khorana et al. ont été à l'origine de la première publication et du premier modèle d'évaluation validé pour la prédiction des MTEV liées aux cancers. Il s'agit du « score de Khorana » (tableau 24.2) [58]. Selon ce score, les patients à haut risque de MTEV ont 7 % de risque de développer une MTEV durant les 2,5 mois suivant le diagnostic de cancer, soit 2,5 % de risque de MTEV par mois. Ce score a également été validé dans la population de patients inclus dans l'étude CATS.

Un autre modèle d'évaluation des risques, élargi, incluant en plus les biomarqueurs P-sélectine soluble et D-dimères, a été proposé par Ay et al. Il s'agit du « Vienna prediction score » (voir tableau 24.2) [59]. Avec ce modèle d'évaluation des risques de MTEV, la prédiction des risques de MTEV a été considérablement améliorée. Un patient avec un score de 4 présente un risque cumulé de MTEV de 20,4 % et ceux avec un score supérieur ou égal à 5 ont 35 % de probabilité de MTEV.

Mais des études complémentaires sont nécessaires pour définir le bénéfice, en termes de réduction de l'incidence d'une MTEV, que ces patients cancéreux pourraient tirer d'une thromboprophylaxie selon le groupe de risque dans lequel ils sont assignés (haut risque, intermédiaire ou bas risque). Récemment l'utilisation de sémuloparine sous-cutanée (héparine d'ultra-bas poids moléculaire) a montré une efficacité sur la réduction d'événements de MTEV et sur la mortalité par MTEV chez les patients

Tableau 24.2 Modèles d'identification des patients à haut risque de MTEV [58, 59].

Scores de risque			Points
Score de risque de Khorana pour la MTEV			
Localisation du cancer	Très haut risque	Estomac, pancréas	2
	Haut risque	Poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule	1
Compte plaquettaire		$\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hémoglobine et/ou utilisation d'agents de stimulation de l'érythropoïèse		$< 10 \text{ g/dL}$	1
Compte leucocytaire		$> 11 \times 10^9/L$	1
Index de masse corporelle		$\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
Probabilité de MTEV			
Bas risque (0,3–0,8 % de MTEV)			0
Risque intermédiaire (1,8–2,0 % de MTEV)			1–2
Risque élevé (6,7–7,1 % de MTEV)			> 3
Score de risque de Vienne pour la MTEV			
Localisation du cancer	Très haut risque	Estomac, pancréas	2
	Haut risque	Poumon, lymphome, gynécologique, vessie, testicule	1
Compte plaquettaire		$\geq 350 \times 10^9/L$	1
Hémoglobine et/ou utilisation d'agents de stimulation de l'érythropoïèse		$< 10 \text{ g/dL}$	1
Compte leucocytaire		$> 11 \times 10^9/L$	1
Index de masse corporelle		$\geq 35 \text{ kg/m}^2$	1
D-dimères		$\geq 1,44 \text{ }\mu\text{g/mL}$	1
P-sélectine		$\geq 53,1 \text{ mg/mL}$	1
Probabilité de MTEV à 6 mois			
Bas risque (3,8 % de MTEV)			0
Risque intermédiaire (9,6 % de MTEV)			1–2
Risque élevé (17,7 % de MTEV)			≥ 3

cancéreux (1,2 % d'événements pour le groupe sému-parine *versus* 3,4 % chez les patients sous placebo avec un RR à 64 %; IC95 % : 40–79), sans augmenter de façon significative le risque de saignement [60]. Cependant à ce jour, il n'y a pas de recommandations tant de l'ACCP (*American College of Chest Physicians*) que de l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) indiquant une thromboprophylaxie systématique chez les patients cancéreux (encadré 24.1) [61].

Récurrences d'événements thrombo-emboliques chez le patient cancéreux

Si un antécédent de MTEV est un facteur de risque de récurrence pour un individu donné, ce risque est deux à trois fois plus important chez le patient cancéreux [17]. La récurrence est souvent associée à une aggravation de la pathologie néoplasique selon la classification TNM (*tumor-node-metastasis*), avec des taux plus importants de récurrences

chez les patients avec une atteinte métastatique. Cet état de fait est en lien avec l'hypercoagulabilité induite par l'état cancéreux. Dans le registre RIETE, on a mis en évidence un risque relatif de récurrence de 2 pour l'embolie pulmonaire et de 2,4 pour la TVP chez les patients pour lesquels a été diagnostiqué un cancer moins de 3 mois avant leur premier épisode de MTEV. Un score clinique du risque de récurrence durant les 6 premiers mois de traitement anticoagulant a été proposé pour des patients cancéreux avec une atteinte thrombo-embolique veineuse. Il s'agit du score pronostic d'Ottawa (tableau 24.3) [62].

Lorsque ces patients cancéreux présentent une récurrence de MTEV au décours d'un premier épisode, c'est-à-dire malgré un traitement anticoagulant par HBPM ou par AVK bien conduit, il a été montré qu'une majoration de 20 à 25 % de la dose d'HBPM ou la mise en place d'un traitement par HBPM pour ceux qui étaient sous AVK semblaient efficaces [63, 64]. Cependant cette attitude ne fait pas l'objet d'un niveau de preuve suffisant à ce jour pour faire l'objet de recommandations de bonne pratique et doit être adaptée au cas par cas.

Encadré 24.1 Facteurs de risque clinique et biomarqueurs associés à la MTEV [61]**Facteurs de risque liés aux patients**

- Patients âgés
- Origine ethnique
- Sexe
- Comorbidités médicales associées
- Obésité
- Antécédent de thrombose

Facteurs de risque liés au cancer

- Localisation primitive
- Stade
- Histologie (risque plus élevé pour les adénocarcinomes)
- Durée écoulée après le diagnostic initial (risque plus élevé dans les 3 à 6 premiers mois)

Facteurs de risque associés au traitement

- Chimiothérapie
- Agents anti-angiogéniques (thalidomide, lenalidomide)

- Traitement hormonal
- Agents de stimulation de l'érythropoïèse
- Transfusions
- Cathéter veineux centraux
- Radiothérapie
- Chirurgie oncologique

Biomarqueurs

- Facilement disponible :
 - compte plaquettaire ($\geq 350\,000/\text{mm}^3$)
 - compte leucocytaire ($> 11\,000/\text{mm}^3$)
 - taux d'hémoglobine ($< 10\text{ g/dL}$)
 - D-dimères
- Non disponible en pratique courante :
 - facteur tissulaire (expression antigénique, microparticules circulantes, niveau d'activité)
 - P-sélectines solubles ($> 53,1\text{ ng/mL}$)
 - facteur VIII
 - fragment de prothrombine F1 + 2 ($> 538\text{ pmol/L}$)

Tableau 24.3 Score clinique du risque de récurrence chez les patients cancéreux atteints d'une MTEV.

Score d'Ottawa		Points
Sexe féminin		1
Cancer pulmonaire		1
Cancer du sein		-1
Score TNM		-2
Antécédent de TVP ou EP		1
Probabilité de récurrence de MTEV	Bas risque (taux de récurrence $\leq 4,5\%$)	≤ 1
	Haut risque (taux de récurrence $\geq 19\%$)	≥ 1

Dépistage du cancer au décours d'un épisode de maladie thrombo-embolique veineuse

Si la survenue de MTEV chez un patient cancéreux est un tableau clinique fréquent, la MTEV peut parfois précéder de plusieurs mois le diagnostic du cancer [23, 65]. Le plus souvent ces cas de cancer sont diagnostiqués précocement dans les mois suivant le diagnostic de MTEV avec un taux de 4,1 % (IC95 % : 3,6–4,6) à 1 mois et à 6,3 % (IC95 % : 5,6–6,9) à 1 an [66]. Mais les résultats de la littérature sont discordants en ce qui concerne les cas pour lesquels une recherche systématique de cancer s'impose. Si l'on considère la MTEV dans sa globalité, c'est-à-dire tout type de présentation clinique de la MTEV, l'incidence de cancer occulte n'est pas si élevée [66, 67]. Les cas de MTEV idiopathiques ou de TVP proximales et/ou bilatérales sont les plus liés à un sur-risque de cancer occulte [66, 68–70]. Ainsi en cas de MTEV idiopathique, on observe une incidence de cancer qui s'élève à 10,0 % (IC95 % : 8,6–11,3) dans l'année suivant le diagnostic. Un interrogatoire attentif, un examen clinique soigneux, une radiographie pulmonaire et

quelques tests biologiques simples peuvent détecter la plupart des cancers selon de nombreuses études rétrospectives [69, 71, 72]. Le choix de la réalisation d'investigations complémentaires doit être guidé par le bénéfice attendu en termes de survie que cela peut offrir au patient, et peut alors comporter le dosage d'un marqueur tumoral (PSA, ACE, CA125), la réalisation d'une exploration échographique abdominopelvienne, d'un scanner thoracique et/ou abdominopelvien, d'une gastroscopie, colonoscopie ou sigmoïdoscopie, d'une mammographie, ou d'un frottis cervicovaginal. À ce jour, il n'a pas encore été démontré de bénéfice de tels dépistages sur la réduction du taux de mortalité lié au cancer chez ces patients [67].

Choix thérapeutique pour le traitement de la thrombose chez le patient cancéreux

Le traitement de la thrombose veineuse chez le patient cancéreux a fait l'objet de recommandations [73, 74]. Les molécules acceptées pour leur facilité d'usage et le risque réduit de complication sont la Fragmine® (daltéparine) [75], l'Innohep® (tinzaparine) [76] et le Lovenox® (énoxaparine) [77], mais l'héparine non fractionnée (HNF) peut également être utilisée si nécessaire bien que de gestion moins aisée. Les HBPM doivent être utilisées en première intention dans le cas de MTEV établies. L'Arixtra® (fondaparinux) et l'HNF peuvent également être utilisés mais font l'objet de recommandations moins fortes. Les autres thérapeutiques (fibrinolyse, filtre cave) doivent faire l'objet d'une évaluation individuelle. À ce jour, l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux chez le patient cancéreux présentant un épisode de MTEV ou de récurrence de MTEV n'est pas recommandée en l'absence d'études randomisées permettant de valider cette attitude [74].

Conclusions

La relation entre le cancer et la MTEV est désormais bien établie avec deux grands tableaux cliniques principaux : la survenue de MTEV chez le patient cancéreux connu et la survenue

d'un cancer au décours d'une MTEV, positionnant la MTEV comme marqueur potentiel d'une néoplasie occulte en particulier lorsqu'il s'agit d'une MTEV idiopathique. Cependant, il n'y a pas de place à ce jour pour un dépistage exhaustif du cancer chez le patient qui se voit diagnostiquer une MTEV.

Les mécanismes physiopathologiques reliant la MTEV au cancer sont multifactoriels et font intervenir de façon prédominante les différents acteurs de l'hémostase. La question de la thromboprophylaxie chez les patients cancéreux est toujours débattue; en effet, il semble que les héparines en plus de leur rôle protecteur vis-à-vis de la MTEV pourraient ralentir la progression des lésions cancéreuses et limiter l'apparition de localisations secondaires en bloquant la migration des cellules cancéreuses. À ce jour, seules quelques situations cliniques claires (comme l'administration conjointe de thalidomide et de dexaméthasone dans le traitement du myélome, le contexte postopératoire du patient cancéreux, les patients avec des cancers du pancréas ou du poumon à un stade métastatique sous chimiothérapie) peuvent faire l'objet d'une thromboprophylaxie systématique. De nouvelles thérapeutiques comme la sémuloparine montrent des bénéfices réels dans la prévention des épisodes de MTEV chez le patient cancéreux sans augmenter de façon déraisonnable les risques hémorragiques. Il n'y a pas encore de recommandations publiées sur l'utilisation de cette héparine.

L'utilisation des scores de risque de MTEV doit être privilégiée. Même si la thromboprophylaxie n'est pas recommandée de façon systématique, il faut être en mesure de suspecter et diagnostiquer le plus précocement possible la survenue d'une MTEV justifiant l'instauration d'une thérapeutique adaptée le cas échéant, permettant ainsi de diminuer la morbidité liée directement à la MTEV. Il en va de même pour les scores de récurrence de MTEV. Ces outils sont une aide au diagnostic et la thérapeutique sera à choisir en fonction de la situation clinique avec l'utilisation préférentielle d'HBPM (voire la majoration des doses en cas de récurrences sous HBPM). La gestion de la thrombose chez le patient cancéreux reste un challenge, chaque situation clinique est différente, à haut risque et doit faire l'objet d'une prise en charge pluridisciplinaire. Le choix de stratégies diagnostique et thérapeutique, les plus judicieuses possibles, doit se faire en privilégiant la sécurité et le bien-être du patient.

Références

- [1] Buller HR, van Doormaal FF, van Sluis GL, et al. Cancer and thrombosis : from molecular mechanisms to clinical presentations. *J Thromb Haemost* 2007; 5(Suppl 1) : 246-54.
- [2] Billroth T. Historical Studies on the Nature and Treatment of Gunshot Wounds from the Fifteenth Century to the Present Time. *Yale J Biol Med* 1931; 4(1) : 2-36.
- [3] Chew HK, Wun T, Harvey D, et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006; 166(4) : 458-64.
- [4] Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(29) : 4839-47.
- [5] Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy : an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004; 164(2) : 190-4.
- [6] Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients : results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006; 4(3) : 529-35.
- [7] Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. *Thromb Res* 2006; 118(5) : 555-68.
- [8] Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(16) : 1232-9.
- [9] Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients : a meta-analysis. *Jama* 2008; 300(19) : 2277-85.
- [10] Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib : a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010; 28(13) : 2280-5.
- [11] Bennett CL, Silver SM, Djulbegovic, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *Jama* 2008; 299(8) : 914-24.
- [12] Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(11) : 1081-92.
- [13] Piran S, Ngo V, McDiarmid S, et al. Incidence and risk factors of symptomatic venous thromboembolism related to implanted ports in cancer patients. *Thromb Res* 2014; 133(1) : 30-3.
- [14] White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003; 90(3) : 446-55.
- [15] Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery : the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006; 243(1) : 89-95.
- [16] Huber O, Bounameaux H, Borst F, et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. *Arch Surg* 1992; 127(3) : 310-3.
- [17] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100(10) : 3484-8.
- [18] Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *Jama* 2005; 293(6) : 715-22.
- [19] Sørensen HT, Mellemejaer L, Olsen JH, et al. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343(25) : 1846-50.
- [20] Kröger K, Weiland D, Ose C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17(2) : 297-303.
- [21] Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism : an overview. *Haematologica* 1999; 84(5) : 437-45.
- [22] Otten HM, Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy : an historical perspective. *Haemostasis* 2001; 31(Suppl 1) : 32-3.
- [23] White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005; 165(15) : 1782-7.
- [24] Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001; 102(6) : V215-24.
- [25] Falanga A, Donati MB. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J Hematol* 2001; 73(2) : 137-44.
- [26] Prandoni P, Falanga A, Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism. *Lancet Oncol* 2005; 6(6) : 401-10.
- [27] Falanga A, Marchetti M, Evangelista, et al. Polymorphonuclear leukocyte activation and hemostasis in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood* 2000; 96(13) : 4261-6.
- [28] Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil : molecular mechanisms of cancer metastasis. *Oncogene* 2003; 22(42) : 6524-36.
- [29] Rickles FR, Patriano S, Fernandez PM. Tissue factor, thrombin, and cancer. *Chest* 2003; 124(3 Suppl) : 58S-68S.
- [30] Yu JL, May L, Klement P, et al. Oncogenes as regulators of tissue factor expression in cancer : implications for tumor angiogenesis and anti-cancer therapy. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30(1) : 21-30.
- [31] Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica* 2000; 85(9) : 967-72.
- [32] Belting M, Ahamed J, Ruf W. Signaling of the tissue factor coagulation pathway in angiogenesis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(8) : 1545-50.

- [33] Mechtcheriakova D, Wlchos A, Holzmüller H, et al. Vascular endothelial cell growth factor-induced tissue factor expression in endothelial cells is mediated by EGR-1. *Blood* 1999; 93(11) : 3811–23.
- [34] Sorensen BB, Rao LV, Tornehave D, et al. Antiapoptotic effect of coagulation factor VIIa. *Blood* 2003; 102(5) : 1708–15.
- [35] Hu L, Lee M, Campbell W, et al. Role of endogenous thrombin in tumor implantation, seeding, and spontaneous metastasis. *Blood* 2004; 104(9) : 2746–51.
- [36] Koolwijk P, Sidenius N, Peters E, et al. Proteolysis of the urokinase-type plasminogen activator receptor by metalloproteinase-12 : implication for angiogenesis in fibrin matrices. *Blood* 2001; 97(10) : 3123–31.
- [37] Dixon DA, Tolley ND, Bemis-Standoli K, et al. Expression of COX-2 in platelet-monocyte interactions occurs via combinatorial regulation involving adhesion and cytokine signaling. *J Clin Invest* 2006; 116(10) : 2727–38.
- [38] Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet* 1992; 339(8791) : 441–5.
- [39] Hettiarachchi RJ, Smorenburg SM, Ginsberg J, et al. Do heparins do more than just treat thrombosis ? The influence of heparins on cancer spread. *Thromb Haemost* 1999; 82(2) : 947–52.
- [40] Lebeau B, Chastang C, Brechot JM, et al. Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. "Petites Cellules" Group. *Cancer* 1994; 74(1) : 38–45.
- [41] Altinbas M, Coskun HS, Er O, et al. A randomized clinical trial of combination chemotherapy with and without low-molecular-weight heparin in small cell lung cancer. *J Thromb Haemost* 2004; 2(8) : 1266–71.
- [42] Klerk CP, Smorenburg SM, Otten HM, et al. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol* 2005; 23(10) : 2130–5.
- [43] Kragh M, Loechel F. Non-anti-coagulant heparins : a promising approach for prevention of tumor metastasis (review). *Int J Oncol* 2005; 27(4) : 1159–67.
- [44] Ludwig RJ, Alban S, Bistrian R, et al. The ability of different forms of heparins to suppress P-selectin function in vitro correlates to their inhibitory capacity on bloodborne metastasis in vivo. *Thromb Haemost* 2006; 95(3) : 535–40.
- [45] Nelson RM, Cecconi O, Roberts WG, et al. Heparin oligosaccharides bind L- and P-selectin and inhibit acute inflammation. *Blood* 1993; 82(11) : 3253–8.
- [46] Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104(12) : 2822–9.
- [47] Connolly GC, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Leukocytosis, thrombosis and early mortality in cancer patients initiating chemotherapy. *Thromb Res* 2010; 126(2) : 113–8.
- [48] Simanek R, Vormittag R, Ay C, et al. High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients : results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost* 2010; 8(1) : 114–20.
- [49] Sinauridze EI, Kireev DA, Popenko NY, et al. Platelet microparticle membranes have 50- to 100-fold higher specific procoagulant activity than activated platelets. *Thromb Haemost* 2007; 97(3) : 425–34.
- [50] Nash GF, Turner LE, Scully MF, et al. Platelets and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 3(7) : 425–30.
- [51] Gremmel T, Ay C, Seidinger D, et al. Soluble p-selectin, D-dimer, and high-sensitivity C-reactive protein after acute deep vein thrombosis of the lower limb. *J Vasc Surg* ; 54(6 Suppl) : 48S–55S.
- [52] Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients : results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood* 2008; 112(7) : 2703–8.
- [53] Pabinger IJ, Thaler, Ay C. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. *Blood* 2013; 122(12) : 2011–8.
- [54] Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer : results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol* 2009; 27(25) : 4124–9.
- [55] Cosmi B, Legnani C, Cini M, et al. The role of D-dimer and residual venous obstruction in recurrence of venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in cancer patients. *Haematologica* 2005; 90(5) : 713–5.
- [56] Kasthuri RS, Taubman MB, Mackman N. Role of tissue factor in cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(29) : 4834–8.
- [57] Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82(2) : 513–20.
- [58] Khorana AA. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111(10) : 4902–7.
- [59] Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* ; 116(24) : 5377–82.
- [60] Hull RD. ACP Journal Club. Semuloparin reduced venous thromboembolism in patients receiving chemotherapy for cancer. *Ann Intern Med* 2012; 156(12) : JC6 5.
- [61] Khorana AA. Risk assessment for cancer-associated thrombosis : what is the best approach ? *Thromb Res* 2012; 129(Suppl 1) : S10–5.
- [62] Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 126(4) : 448–54.
- [63] Ihaddadene R, Le Gal G, Delluc A, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin in patients with recurrent cancer-associated thrombosis. *Thromb Res* 2014; 134(1) : 93–5.
- [64] Carrier M, Le Gal G, Cho R, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7(5) : 760–5.
- [65] Sørensen HT, Mellekjær L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338(17) : 1169–73.
- [66] Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review : the Trousseau syndrome revisited : should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism ? *Ann Intern Med* 2008; 149(5) : 323–33.
- [67] Van Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted ? *J Thromb Haemost* 2011; 9(1) : 79–84.
- [68] Rance A, Emmerich J, Guedj C, et al. Occult cancer in patients with bilateral deep-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 350(9089) : 1448–9.
- [69] Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, et al. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125(10) : 785–93.
- [70] Otten HM, Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy. *Thromb Res* 2001; 102(6) : V187–94.
- [71] Nordström M, Lindblad B, Anderson H, et al. Deep venous thrombosis and occult malignancy : an epidemiological study. *BMJ* 1994; 308(6933) : 891–4.
- [72] Hettiarachchi RJ, Lok J, Prins MH, et al. Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis : incidence, risk indicators, and diagnosis. *Cancer* 1998; 83(1) : 180–5.
- [73] Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11(1) : 56–70.
- [74] Carrier M, Khorana AA, Zwicker J, et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding : guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013; 11(9) : 1760–5.
- [75] Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(2) : 146–53.
- [76] Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119(12) : 1062–72.
- [77] Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer : a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162(15) : 1729–35.

Stratégie du bilan étiologique de la maladie thrombo-embolique veineuse

G. Pernod

PLAN DU CHAPITRE

Reconnaître les maladies thrombo-emboliques veineuses provoquées	227
Reconnaître les facteurs persistants de maladie thrombo-embolique veineuse liés au patient.	227

Place des explorations de thrombophilie biologique	228
Recherche de pathologie néoplasique	230

La maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) est une maladie multifactorielle, chronique et récidivante. Les études de cohortes indiquent que dans 50 % des cas, l'étiologie reste inconnue. L'évaluation étiologique, systématique sur le plan clinique, doit être d'autant plus complète qu'il s'agit d'un événement survenu sans circonstances déclenchantes. En l'absence d'éléments cliniques d'orientation, la rentabilité des examens complémentaires systématiques est médiocre et l'enquête doit être limitée. L'âge constitue un facteur de risque majeur de MTEV, à l'origine d'une augmentation exponentielle des événements à partir de 60 ans (fig. 25.1) [1].

Reconnaître les maladies thrombo-emboliques veineuses provoquées

Environ 50 % des événements surviennent au décours d'une circonstance déclenchante (MTEV provoquée), qu'il est important de reconnaître. En effet, la connaissance d'un facteur transitoire permet d'identifier une population à faible risque de récurrence annuel (<3 %, soit trois à quatre fois inférieur à une MTEV en présence d'un facteur persistant ou une MTEV idiopathique) [2], et donc de fixer la durée de traitement [3] et d'éviter la multiplication des examens complémentaires à visée étiologique.

Les facteurs déclenchants transitoires sont résumés dans le [tableau 25.1](#), pondérés selon leur niveau de risque respectif.

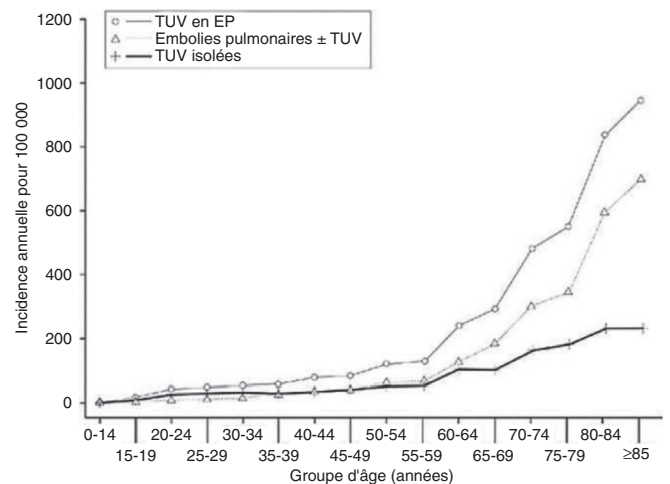


Fig. 25.1 Incidence Annuelle de MTEV (Minnesota, 1966–1990).
Source : Silverstein MD et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998 ; 158 : 585-93.

Reconnaître les facteurs persistants de maladie thrombo-embolique veineuse liés au patient

La connaissance d'un facteur de risque permanent du patient, préalable à la survenue de la MTEV, permet de comprendre celle-ci, et aide également à la détermination de la durée de traitement.

Tableau 25.1 Facteurs déclenchants transitoires de MTEV.

Majeurs (odds ratio > 6)	
Chirurgie récente	Ex. : orthopédie (prothèse totale du genou ou de hanche; fracture de hanche); neurochirurgie abdominale lourde; carcinologique
Traumatologie	Fractures des membres inférieurs < 3 mois; immobilisation prolongée (plâtre, attelle)
Immobilisation pour cause médicale	≥ 3 j (accident vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque aiguë, décompensation respiratoire aiguë, sepsis...)
Mineurs (odds ratio : 2–6)	
Obstétrique	Grossesse, post-partum
Gynécologie	Contraception orale œstroprogestative, traitement hormonal substitutif oral
Voyage	prolongé (avion > 6 h)

L'examen clinique complet s'attache à rechercher des signes spécifiques de certaines pathologies : ulcérations buccales ou génitales, atteinte oculaire du Behçet... (tableau 25.2).

En ce qui concerne les antécédents familiaux, la survenue d'une MTEV avant 40 ans confère un risque accru chez les collatéraux de 1^{er} degré (OR : 3,27; IC95 % : 1,68-6,38), y compris en l'absence de toute thrombophilie biologique [4].

Place des explorations de thrombophilie biologique

Thrombophilie constitutionnelle

La recherche d'une thrombophilie constitutionnelle ne doit pas être systématique. L'intérêt de cette recherche en pratique quotidienne reste en effet incertain et discuté [5]. Même si elle est identifiée chez presque 40 % des cas de MTEV, elle n'explique généralement pas l'événement et n'influence quasiment jamais la décision thérapeutique.

L'estimation du risque de premier événement conféré par ces anomalies est effectivement délicate du fait de leur faible prévalence, et nos connaissances dérivent essentiellement des études familiales, dans lesquelles il est difficile de faire la part entre le risque conféré par le « caractère familial » et le risque indépendant propre de la thrombophilie identifiée. En dehors de certains déficits en AT, la thrombophilie biologique ne représente qu'une prédisposition à la MTEV, et la présence d'une, voire plusieurs thrombophilies biologiques n'est pas une explication suffisante par elle-même pour le développement d'une MTEV [5]. Ainsi, l'incidence annuelle de MTEV parmi les porteurs d'un polymorphisme facteur V Leiden dans la population générale est de 1,5 à 2,9/1 000 adultes, soit 10 fois moins que l'incidence attendue en cas

Tableau 25.2 Facteurs étiologiques permanents (liés au sujet) de la maladie thrombo-embolique veineuse.

Antécédent personnel de MTEV	
Antécédent familial de premier degré de MTEV	
Pathologie néoplasique	Cancers Syndromes myéloprolifératifs Dysglobulinémie
Maladies inflammatoires	Infections chroniques Entéropathies inflammatoires Behçet-lupus-Buerger
Pathologies chroniques	Insuffisance cardiaque Cœur pulmonaire chronique Syndrome néphrotique Décompensation de BPCO
Compression veineuse	Syndrome de Cockett
Obésité (IMC > 30)	
Médicaments	Traitements hormonaux du cancer Chimiothérapies, anti-angiogéniques

de lien de causalité directe [6]. De plus, il n'y a actuellement aucune donnée qui permette d'identifier réellement, par la biologie, les patients à très haut risque thrombo-embolique, et de comparer différents schémas de prise en charge thérapeutique des patients en fonction des thrombophilies diagnostiquées [7].

Le risque de récurrence conféré par les thrombophilies biologiques est modéré, voire absent pour les facteur V Leiden et facteur II 20210G > A hétérozygotes, comparé au caractère idiopathique de la MTEV [8]. Même si le risque de récurrence conféré par un déficit en inhibiteur physiologique (AT, PC, PS) est plus important, il est souvent à la limite de la significativité [2]. Ce risque est fortement influencé par les caractéristiques précises du déficit, qui bien souvent font défaut. La diminution du taux d'un inhibiteur ne signifie pas forcément déficit, et un déficit ne signifie pas forcément risque thrombotique accru. Ainsi dans le cadre des déficits constitutionnels en PS libre, le risque de thrombose n'est significativement augmenté que pour des taux de PS libre franchement bas (PS libre < 40 %), bien en dessous de la limite inférieure des valeurs usuelles déterminées chez les sujets sains [9]. Récemment, Luxembourg et al. ont refait le point sur le risque conféré par les déficits (types et sous-types, mutation causale) en antithrombine [10]. La distinction est importante car le type de déficits conditionne en effet le risque thrombotique. Le déficit de type II HBS (HR : 0,3 [0,17-0,51], $p < 0,001$), ou mutations faux-sens (HR : 0,5 [0,36-0,7], $p < 0,01$), engendre un risque faible, proche de celui des sujets non déficitaires, lorsqu'il est présent à l'état hétérozygote. Pour un même type de déficit de type II HBS, le risque diffère en fonction du type de mutation en cause. L'âge moyen de survenue du premier épisode de MTEV est de 39 ans pour les mutations faux-sens, *versus* 25 pour les mutations non-sens ($p < 0,001$). La médiane de période sans

thrombose est de 17 ans pour les types I, alors que pour les types II HBS, seulement 25 % des patients ont développé une thrombose à l'âge de 47 ans. La plus forte prévalence d'EP associée se retrouve dans le type I (41 % *versus* 0 à 27 % dans les types II). Le potentiel thrombogène du déficit en AT est ainsi très hétérogène, fonction du type de déficits (quantitatif/qualitatif) et des mutations en cause, ce qui justifie la caractérisation complète du déficit.

Le risque de MTEV est également fortement influencé par le contexte environnemental, et également par d'autres caractéristiques intrinsèques des individus (par exemple le groupe sanguin érythrocytaire ABO) [11], qui ont un rôle important pour pondérer ou augmenter ce risque. Cela explique en partie la pénétrance variable de ces anomalies entre les familles et au sein d'une même famille, et la limite d'une interprétation simple des résultats d'une recherche de thrombophilie.

En pratique, la recherche de thrombophilie constitutionnelle n'a pas lieu d'être en cas de MTEV avec circonstance déclenchante. Pour les thromboses idiopathiques, la question peut se poser par rapport à un éventuel déficit en AT, seul, dans certains types de déficits (essentiellement type I et mutation non-sens), à avoir un impact sur la décision de durée de traitement. En analysant les caractéristiques de ces types de déficits, l'âge médian de thrombose est de 35–37 ans, et 80 à 85 % d'entre eux ont une histoire familiale informative. On pourrait donc restreindre ces explorations de thrombophilies constitutionnelles aux seuls malades de moins de 40 ans, ayant un antécédent familial de premier degré jeune.

La discussion est plus délicate quant aux femmes en âge de procréer. Certains scores [12] d'estimation du risque prennent en compte ces anomalies et les intègrent dans leur décision thérapeutique de prévention. Ces femmes pourraient ainsi faire l'objet d'une enquête plus large, notamment en dehors d'un contexte familial. Néanmoins, la pertinence de ce type d'approche reste à valider.

Thrombophilies acquises

Celles-ci sont également rares, mais potentiellement plus intéressantes car d'impact thérapeutique mieux précisé, voire spécifique.

Syndrome des antiphospholipides

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une thrombophilie acquise définie par la combinaison de critères cliniques et biologiques. La prévalence du SAPL dans la population générale est rare, mais peut cependant atteindre 40 % chez les patients atteints de lupus érythémateux. Le SAPL est considéré comme primaire lorsqu'il n'est pas associé à une pathologie sous-jacente auto-immune.

La prévalence d'anticorps antiphospholipides est de 4 à 21 % parmi les patients présentant un événement thrombotique *versus* moins de 2 % dans la population générale [13]. L'association avec la MTEV est plus forte en présence d'anticoagulant circulant de type lupique (LA) qu'en présence d'anticorps antiphospholipides détectés par test immunologique isolé. Dans une méta-analyse de 25 études impliquant plus de 7 000 patients, l'*odds ratio* médian pour

la thrombose est de 1,6 en présence d'anticardiolipines isolés et de 11 pour l'anticoagulant circulant [14]. De même l'incidence de thrombose est plus élevée en présence d'anticoagulant circulant (RR de premier événement associé à l'anticoagulant circulant égal à 6 *versus* 2 pour l'anticardiolipine ou l'anticorps anti- β_2 GPI). Les thromboses peuvent être artérielles, veineuses ou microcirculatoires, susceptibles d'atteindre n'importe quel organe. Alors que la thrombose idiopathique est évocatrice de SAPL, deux tiers des événements surviennent en présence d'au moins un facteur de risque associé. Les thromboses veineuses profondes affectent essentiellement les membres inférieurs, associées ou non à une embolie pulmonaire. Elles peuvent également concerner d'autres territoires (cérébral, mésentérique...), y compris des localisations atypiques (thrombose des surrénales responsable de nécrose hémorragique).

L'ensemble des études suggèrent un risque accru de récurrence, environ 10 % par an [15]. Cette incidence est plus élevée pendant les 6 premiers mois après l'arrêt du traitement anticoagulant et significativement augmentée chez les patients combinant un anticoagulant circulant et un anticorps anti- β_2 GPI.

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) est une pathologie clonale de la cellule souche hématopoïétique due à une mutation somatique responsable d'un déficit d'une protéine d'ancrage phosphatidylinositol PGI-A. L'absence d'une des protéines d'ancrage régulant l'action du complément (CD59) est responsable d'une hémolyse [16]. L'hémolyse intravasculaire conduit au relargage d'hémoglobine libre, fixant le monoxyde d'azote. La déplétion tissulaire en monoxyde d'azote est responsable des manifestations cliniques.

L'HPN est une pathologie rare (prévalence 1/500 000). La pathologie thrombotique est la cause majeure de décès, survenant chez près de 40 % des malades. Les thromboses peuvent affecter n'importe quel territoire, mais l'atteinte abdominale (veines portes, spléniques, mésentériques et sus-hépatiques) et veineuse cérébrale est prédominante. Le diagnostic est réalisé par cytométrie de flux, permettant de quantifier la population cellulaire mutée. La prise en charge thérapeutique repose sur un traitement spécifique, l'écilizumab, anticorps dirigé contre la fraction C5 du complément, qui permet de contrôler la survenue des événements thrombotiques.

Syndromes myéloprolifératifs

La pathologie thrombotique veineuse (mais aussi artérielle) peut révéler ou compliquer un syndrome myéloprolifératif (SMP), essentiellement thrombocythémie essentielle (TE), polyglobulie de Vaquez (PV). Ces pathologies myéloprolifératives sont des pathologies clonales de la cellule souche hématopoïétique caractérisées par une prolifération des précurseurs des lignées érythroïdes et mégacaryocytaires. Cette prolifération est en relation avec une mutation ponctuelle du gène codant pour JAK2 [17]. JAK2 est une tyrosine kinase cytoplasmique impliquée dans l'activation d'une voie de signalisation intracellulaire. La mutation V617F de JAK2

est responsable d'une prolifération cellulaire indépendante des facteurs de croissance, notamment de l'érythropoïétine et de la thrombopoïétine. La mise en évidence de la mutation JAK2 V617F permet un diagnostic de TE/PV avec une grande spécificité, et une sensibilité de 95 % pour la PV et 50 à 60 % pour la TE.

L'incidence de TE est estimée à 1,5/10 000. Les événements thrombotiques sont aussi fréquents dans ces pathologies que dans les cancers solides, et impactent la morbidité et la mortalité. Dans la TE, l'incidence des événements thrombotiques est de 6,6 % par an (*versus* 1,2 % en leur absence); les complications thrombotiques artérielles (30 à 40 % des cas) sont plus fréquentes que les thromboses veineuses (5 %) [18]. La présence de la mutation JAK2 V617F chez les patients TE s'accompagne d'une augmentation du risque thrombotique (OR : 1,83). Il existe également une corrélation entre la survenue de thrombose veineuse abdominale et la présence de la mutation JAK2.

L'incidence de PV est faible, environ 3/10 000 habitants, affectant plutôt la population âgée, avec un âge médian au diagnostic de 60 ans. Dans la PV, l'incidence de thrombose est de 3,4 % par an. Les complications thrombotiques (artérielles, microcirculatoires, veineuses profondes ou superficielles) mais également hémorragiques sont responsables de 40 % des décès. Les complications microcirculatoires affectent 1/4 à 1/3 des patients avec PV. Les thromboses veineuses concernent 25 à 30 % des patients avec PV. Le risque cumulé de récurrence après un premier épisode est de 18 % à 2 ans, 31 % à 5 ans et 50 % à 10 ans.

En pratique, compte tenu de l'impact du diagnostic sur la prise en charge thérapeutique, la recherche de SAPL est effectuée en cas de thrombose proximale ou embolie pulmonaire idiopathique (premier événement), ou en cas de thromboses veineuses profondes récidivantes, surtout chez un sujet jeune. Le diagnostic de SAPL doit reposer sur une recherche systématique d'anticoagulant circulant et d'anticorps anticardiolipines et anti-B β_2 GPI par méthode ELISA.

La recherche d'HPN peut s'envisager en cas de stigmates d'hémolyse intravasculaire. De même, la recherche de SMP est engagée en cas d'anomalies sur l'héogramme. En leur absence, ces recherches sont réservées aux cas de thrombose de site inhabituel (abdominale, cérébrale) ou d'association avec des thromboses artérielles ou microcirculatoires.

Recherche de pathologie néoplasique

Les résultats des études explorant la relation entre MTEV et cancer sont hétérogènes. Dans la méta-analyse de Carrier et al. en 2008 [11], le taux de cancer est de 6,3 % dans les 12 mois suivant le diagnostic de MTEV toutes causes confondues, et augmente à 10 % lorsqu'il s'agit d'un épisode de MTEV idiopathique, *versus* 2 à 3 % attendu dans la population générale [19]. Par contre, Van Doormaal et al., dans une étude interventionnelle, retrouve une incidence plus faible, de 3 à 5 % sur un suivi médian de 2,5 ans [20].

Le diagnostic de cancer est généralement porté dans la première année suivant l'épisode de MTEV. Le ratio d'incidence standardisé global (SIR) est de 2,2 à 4,4 pour la première année, *versus* 1 au-delà de la première année [21]. De plus, jusqu'à 60 % des cancers diagnostiqués dans l'année qui suit le diagnostic de MTEV sont métastatiques [21], contre 20 % attendu en l'absence de MTEV. La mortalité est élevée (OR : 2,46; IC95 % : 2,25–2,40) chez les patients dont le cancer est diagnostiqué au décours immédiat de la MTEV ou dans l'année.

La recherche systématique d'un cancer occulte devant un épisode isolé de MTEV fait actuellement débat.

Dans la cohorte prospective de Monreal et al., tous les patients ont bénéficié d'un *screening* clinique, suivi si négatif par des investigations limitées (échographie abdomino-pelvienne, marqueurs carcinologiques). La majorité des cancers diagnostiqués l'ont été au moment de la MTEV par le dépistage clinique. La sensibilité des explorations complémentaires associées n'était que de 48 % [22]. L'étude SOMIT a randomisé bilan extensif (TDM, mammographie, gastroscopie, coloscopie, Hemocult®, PSA, CA125, ACE, α -foetoprotéine) *versus* bilan « minimal » (examen clinique, NFS, ASAT/ALAT, hématurie, radiographie pulmonaire) réalisé lors du diagnostic de MTEV, chez des patients suivis ensuite sur 2 ans [23]. La sensibilité du dépistage extensif était de 90 %, dont 64 % à un stade précoce (T1–T2). Par contre, le dépistage extensif n'amenait aucune diminution de la mortalité à 2 ans. Dans l'étude de Van Doormaal et al. [20], le taux de cancer diagnostiqué au moment de la MTEV était identique dans les deux stratégies. La stratégie intensive permettait de diagnostiquer 2 % de cancers supplémentaires dans le suivi, pour 28 % de faux positifs. Le faible rendement du dépistage extensif et l'absence d'impact sur la survie observés dans cette étude ne sont pas en faveur de cette stratégie en cas de premier événement de MTEV.

Par contre, il est possible d'identifier des patients présentant une MTEV à sur-risque de cancer. Après l'âge de 50 ans, le risque de cancer au décours d'une thrombose idiopathique est multiplié par un facteur de 3 à 19 [24]. Le risque est également plus élevé en cas de récurrence [25], notamment sous traitement AVK, ou de thrombose bilatérale [26]. Une étude prospective a également montré qu'un taux de D-dimères supérieur à 4 ng/mL au diagnostic de MTEV était associé à une plus forte incidence de cancer occulte [27].

En pratique, il n'y a pas lieu de proposer un bilan extensif systématique au décours d'un premier événement de MTEV. Il convient de pratiquer un bilan minimal comprenant examen clinique, bilan hépatique, radiographie pulmonaire, héogramme. Il convient également de s'assurer que le patient est à jour des dépistages proposés de manière systématique en population générale. On réserve l'extension du bilan en cas de point d'appel, ou ciblant les populations identifiées comme les plus à risque, MTEV idiopathique récidivante, notamment sous traitement, thrombose bilatérale.

En synthèse, le bilan étiologique est conduit selon le [tableau 25.3](#).

Tableau 25.3 Stratégie du bilan étiologique.

Toutes MTEV	Examen clinique
MTEV provoquée	Pas d'exploration complémentaire
Thrombose proximale ou embolie pulmonaire idiopathique (premier événement) ou thrombose veineuse profonde récidivante	SAPL
MTEV non provoquée < 40 ans et antécédent familial idiopathique de 1 ^{er} degré jeune	Bilan de thrombophilie
MTEV non provoquée < 40 ans chez la femme	Bilan de thrombophilie (pour gestion éventuelle d'une prochaine grossesse)
MTEV non provoquée > 50 ans	Radiographie pulmonaire, hémogramme, mise à jour des dépistages carcinologiques (Hemocult®, frottis cervicovaginaux, mammographie, PSA) Si point d'appel carcinologique : cibler Si thrombose récidivante dans l'année, ou récidivante sous traitement, ou bilatérale (ou DD > 4 ng/mL au diagnostic?) : dépistage de cancer (TDM)
Si stigmate d'hémolyse intravasculaire	Recherche HPN
Hyperplaquettose ou polyglobulie	Recherche de SMP (mutation JAK2, culture de progéniteurs hématopoïétique)

Références

- [1] Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 585–93.
- [2] Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors : prospective cohort study. *Lancet* 2003 ; 362 : 523–6.
- [3] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ. Antithrombotic Therapy for VTE Disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 : e419S–94S.
- [4] Couturaud F, Leroyer C, Julian JA, et al. Factors that predict risk of thrombosis in relatives of patients with unprovoked venous thromboembolism. *Chest* 2009 ; 136 : 1537–45.
- [5] Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? *Br J Haematol* 2008 ; 143 : 321–35.
- [6] Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, et al. Factor V Leiden and the risk for venous thromboembolism in the adult Danish population. *Ann Intern Med* 2004 ; 140 : 330–7.
- [7] Cohn D, Vansenne F, de Borgie C, et al. Thrombophilia testing for prevention of recurrent venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; 1 : CD007069.
- [8] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005 ; 293 : 2351–61.
- [9] Lijfering WM, Mulder R, Ten Kate MK, et al. Clinical relevance of decreased free protein S levels. Results from a retrospective family cohort study involving 1143 relatives. *Blood* 2009 ; 113 : 1225–30.
- [10] Luxembourg B, Pavlova A, Geisen C, et al. Impact of the type of SERPINC1 mutation and subtype of antithrombin deficiency on the thrombotic phenotype in hereditary antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 2014 ; 111 : 249–57.
- [11] Morelli VM, De Visser MCH, Vos HL, et al. ABO blood group genotypes and the risk of venous thrombosis : effect of factor V Leiden. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 183–5.
- [12] Chauleur C, Gris JC, Laporte S, et al. for the STRATHEGE Group. Use of the Delphi method to facilitate antithrombotics prescription during pregnancy. *Thrombs Res* 2010 ; 126 : 88–92.
- [13] Ginsberg JS, Wells PS, Brill-Edwards P, et al. Antiphospholipid antibodies and venous thromboembolism. *Blood* 1995 ; 86 : 3685–91.
- [14] Galli M, Luciani D, Bertolini G, et al. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome : a systematic review of the literature. *Blood* 2003 ; 101 : 1827–32.
- [15] Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia : a systematic review. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 729–36.
- [16] Brodsky RA. Narrative review : paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : the physiology of complement-related hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 2008 ; 148 : 587–95.
- [17] Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet* 2005 ; 365 : 1054–61.
- [18] Ruggeri M, Tossetto A, Frezzato M, et al. The rate of progression to polycythemia vera or essential thrombocythemia in patients with erythrocytosis or thrombocytosis. *Ann Intern Med* 2003 ; 139 : 470–5.
- [19] Carrier M, Le Gal G, Wells PS, et al. Systematic review : the Trousseau syndrome revisited : should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008 ; 149 : 323–33.
- [20] Van Doormaal FF, Terpstra W, van der Griend R, et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011 ; 9 : 79–84.
- [21] Sørensen HT, Mellekjaer L, Steffensen FH, et al. The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1169, 7.
- [22] Monreal M, Lensing AW, Prins MH, et al. Screening for occult cancer in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 876–81.
- [23] Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism : a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004 ; 2 : 884–9.
- [24] Otten HM, Prins MH. Venous thromboembolism and occult malignancy. *Thromb Res* 2001 ; 102 : V187–94.
- [25] Prandoni P, Lensing AWA, Büller HR, et al. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1128–33.
- [26] Seinturier C, Bosson JL, Colonna M, et al. Site and clinical outcome of deep vein thrombosis of the lower limbs : an epidemiological study. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 1362–7.
- [27] Schutgens RE, Beckers MM, Haas FJ, et al. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica* 2005 ; 90 : 214–9.

Héparines

P. Mismetti, L. Bertoletti

PLAN DU CHAPITRE

Classification	235	Indications, posologies et surveillance des héparines	237
Propriétés pharmacocinétiques– pharmacodynamiques des héparines	235	Effets indésirables des héparines	238
		Conclusions	240

Les héparines représentent le traitement parentéral de référence de nombreuses pathologies thrombo-emboliques. Du fait de leurs mécanismes d'action et de leurs propriétés pharmacocinétiques, elles ont un effet anticoagulant quasi immédiat, elles sont également le traitement de référence des situations d'urgence.

Classification

Par convention, nous appellerons « les héparines » la classe des médicaments agissant sur l'hémostase de manière indirecte par un renforcement de l'effet de l'antithrombine (anciennement antithrombine III), inhibiteur physiologique de la coagulation agissant en inhibant les facteurs II et X de la coagulation.

Les héparines ont également un effet inhibiteur sur les facteurs Va, IXa et Xa de la coagulation et peuvent inhiber l'activation plaquettaire induite par la thrombine [1, 2].

Outre ce mécanisme d'action commun, « les héparines » peuvent être regroupées en une seule famille du fait de leur composition chimique associant des chaînes mucopolysaccharidiques hétérogènes.

Dans cette classe, nous retrouverons les héparines proprement dites et les apparentés :

- héparines proprement dites :
 - héparine non fractionnée (HNF),
 - héparine de bas poids moléculaire (HBPM),
 - héparine d'ultra-bas poids moléculaire (HUPM) ;
- héparinoïde ou danaparoïde ;
- pensatasaccharide.

L'HNF est d'origine animale, extraite essentiellement d'intestin de porc. Les HBPM et HUPM sont obtenus par fractionnement chimique de l'HNF. Le fondaparinux est d'origine synthétique.

La différence entre ces médicaments, comme leur dénomination le suggère, concerne donc la longueur des chaînes polysaccharidiques les composant. Cette notion est fondamentale car ces différences de longueur conditionnent l'effet anticoagulant de chacun de ces produits.

Si tous ces produits ont en commun de posséder, sur une partie des chaînes de sucres, une séquence pentasaccharidique spécifique leur permettant de se fixer à l'antithrombine, seules les chaînes mucopolysaccharidiques longues (plus de 18 sucres) peuvent inhiber le facteur IIa, alors que toutes les chaînes comportant le pentasaccharide spécifique sont capables d'inhiber le facteur Xa indépendamment de leur longueur :

- pour obtenir cet effet anti-IIa, il est nécessaire de former un complexe ternaire héparines/antithrombine (AT)/facteur IIa ;
- pour obtenir un effet anti-Xa, seule la fixation des héparines à l'AT est nécessaire sans avoir à former un complexe ternaire avec le facteur Xa [3]. Ainsi, la longueur des chaînes polysaccharidiques n'a pas d'importance sur l'activité anti-Xa (fig. 26.1).

Ainsi, plus les héparines sont composées préférentiellement de chaînes courtes (HBPM, HUPM et danaparoïde), plus l'activité anti-Xa devient prépondérante par rapport à l'activité anti-IIa (tableau 26.1). Le fondaparinux, correspondant uniquement au pentasaccharide se fixant spécifiquement à l'AT, a une activité anti-Xa exclusive.

Propriétés pharmacocinétiques– pharmacodynamiques des héparines

Compte tenu de leurs compositions hétérogènes, les héparines ne peuvent être mesurées directement dans le plasma et leurs propriétés pharmacocinétiques sont évaluées indirectement à partir de leur effet anticoagulant mesuré :

- soit par le temps de céphaline avec activateur (TCA) pour l'HNF ;
- soit par l'activité anti-Xa pour tous les produits.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des héparines sont fournies dans le tableau 26.2.

**effet anti-IIa des héparines :**

- fixation à l'AT par une séquence pentasaccharidique spécifique
- fixation au facteur IIa nécessitant une chaîne polysaccharidique ≥ 18 unités

effet anti-Xa des héparines :

- fixation à l'AT par une séquence pentasaccharidique spécifique
- fixation au facteur IIa nécessitant une chaîne polysaccharidique ≥ 18 unités

Fig. 26.1 Mécanisme d'action des héparines.**Héparine non fractionnée**

L'héparine non fractionnée (HNF) est un mélange hétérogène de poids moléculaire moyen d'environ 15 000 Da équivalent à des chaînes de 45 unités saccharidiques environ.

L'HNF n'est pas absorbée par voie orale comme toutes les autres héparines. Elle peut être administrée par voie IV (sels de sodium) ou SC (sels de calcium) avec dans ce cas une biodisponibilité d'environ 30 %.

Dans le plasma, il existe une fixation protéique importante de l'HNF à d'autres protéines que l'antithrombine, fixation non spécifique expliquant en partie la variabilité de réponse à l'HNF.

Tableau 26.1 Origine et mécanisme d'action des héparines.

Produit	Origine	Activité anti-Xa	Activité anti-IIa	Ratio Xa/IIa
HNF	Animale	+	+++	1
HBPM	Animale	++	++	4
HUPM	Animale	+++	+	80
Danaparoïde	Animale	+++	+	20
Fondaparinux	Synthétique	+++++	—	Anti-Xa pur

L'élimination de l'HNF est également complexe selon deux voies :

- une voie saturable par les cellules endothéliales et les macrophages ;
- une voie non saturable, rénale essentiellement mise en jeu pour des posologies supratherapeutiques [4, 5].

Ainsi la demi-vie d'élimination est dose-dépendante par voie IV : une demi-vie de 30 minutes pour des doses de 25 U/kg, de 60 minutes pour 100 U/kg et 150 minutes pour 400 U/kg.

Héparine de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont administrées par voie SC, éventuellement par voie IV en cas de syndrome coronarien aigu ou pour la prise en charge des circuits d'hémodialyse.

Leur poids moléculaire moyen est de 4 à 5 000 Da (2 à 9 000 Da) correspondant en moyenne à des chaînes de 15 unités saccharidiques. Ainsi 50 à 75 % des chaînes composant les HBPM n'ont pas d'activité anti-IIa.

Par voie SC, la biodisponibilité est de 90 %, la fixation protéique est plus spécifique que pour l'HNF et l'élimination est principalement rénale, expliquant une moindre variabilité de réponse aux HBPM par rapport à l'HNF [6]. La demi-vie d'élimination est de 3 à 6 heures, compatible avec un schéma en une ou deux injections SC par jour.

Tableau 26.2 Propriétés pharmacocinétiques–pharmacodynamiques des héparines.

Produits	Poids moléculaire	Biodisponibilité SC	Demi-vie d'élimination	Voie d'élimination
HNF	15 000 Da (3–30 000)	30 %	1 h 30	Cellulaire* +++ Rénale +
HBPM	4–5 000 Da (2–9 000)	90 %	3–6 h	Rénale
HUBPM	2–3 000 Da	100 %	16–20 h	Rénale
Fondaparinux	1 700 Da	100 %	17–21 h	Rénale
Danaparoïde	4–8 000 Da	90–100 %	25 h SC/7 h IV	Rénale

* Cellules endothéliales et macrophages.

Héparine d'ultra-bas poids moléculaire : sémuloparine

La sémuloparine a un poids moléculaire moyen de 2 à 3 000 Da correspondant majoritairement à des chaînes de moins de 10 unités saccharidiques. Elle est administrée par voie SC avec une biodisponibilité de 100 %. Elle suit une élimination rénale avec une demi-vie d'élimination d'environ 16 à 20 heures [7].

Ce produit n'est pas commercialisé à ce jour, cependant, il présente l'intérêt de montrer l'impact du poids moléculaire moyen des héparines sur leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamique.

Pentasaccharide ou fondaparinux

Le fondaparinux a un poids moléculaire de 1 728 Da. Il est administré par voie SC avec une biodisponibilité d'environ 100 %. Le fondaparinux est éliminé par voie rénale avec une demi-vie d'élimination de 17 à 21 heures [8].

Danaparoïde

Le danaparoïde est un mélange non héparinique de glycosamino-glycuronannes composés d'héparane-sulfate, de dermatane-sulfate et de chondroïtine-sulfate.

Le poids moléculaire moyen est d'environ 4 à 8 000 Da. Le danaparoïde peut être administré par voie IV ou SC. L'élimination est rénale avec une demi-vie d'élimination d'environ 25 heures par voie SC et 7 heures par voie IV [9].

Indications, posologies et surveillance des héparines

Indications et posologies des héparines

Les héparines représentent le traitement anticoagulant de référence pour toutes les situations à risque thrombo-embolique nécessitant une anticoagulation immédiate. Ces indications sont représentées par les pathologies suivantes :

- prophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) en milieu chirurgical ou en milieu médical;
- traitement de la MTEV;
- syndromes coronariens aigus (SCA) avec ou sans traitement thrombolytique ou endovasculaire;
- pathologies cardio-emboliques (valvulopathie ou prothèse valvulaire cardiaque);
- artériopathie sévère...;
- prévention des thromboses des circuits d'épuration extrarénale.

Pour chacune de ces indications, des posologies spécifiques ont été développées pour chacun des produits et sont présentées dans le [tableau 26.3](#).

Il faut noter que pour les indications autres que le traitement de la MTEV et des SCA, l'HNF doit être utilisée selon le protocole défini pour le traitement de la MTEV.

Pour les HBPM, les posologies et le rythme d'administration varient d'une HBPM à l'autre et d'une indication à l'autre. En cas de MTEV chez des patients traités pour un cancer, il est recommandé de maintenir une prescription d'HBPM pendant au moins 3 mois :

- soit avec la daltéparine (200 U/kg SC, 1 fois/j pendant 1 mois, puis 150 U/kg SC, 1 fois/j);
- soit avec la tinzaparine (175 U/kg SC, 1 fois/j).

Tableau 26.3 Posologie des héparines selon leurs différentes indications.

Prophylaxie de la MTEV	Faible posologie	Forte posologie	Suivi biologique
HNF	5 000 U SC, 2 fois/j	5 000 U SC, 3 fois/j	Non
Énoxaparine	2 000 U SC, 1 fois/j	4 000 U SC, 1 fois/j	Non
Daltéparine	2 500 U SC, 1 fois/j	5 000 U SC, 1 fois/j	Non
Nadroparine	0,3 mL SC, 1 fois/j	0,6 mL SC, 1 fois/j	Non
Tinzaparine	2 500 U SC, 1 fois/j	4 500 U SC, 1 fois/j	Non
Fondaparinux		2,5 mg SC, 1 fois/j	Non
Danaparoïde	2 500 U SC, 2 fois/j	2 500 U SC, 1 fois/j	Non
Traitement de la MTEV	Bolus initial	Dose d'entretien	Suivi biologique
HNF	80 U/kg IV	18 U/kg/h	Oui
	5 000 U IV	250 U/kg SC, 2 fois/j	Oui
	333 U/kg SC	250 U/kg SC, 2 fois/j	Oui
Énoxaparine	–	100 U/kg SC, 2 fois/j	Non
Daltéparine	–	100 U/kg SC, 2 fois/j	Non
	En cas de cancer actif	200 U/kg SC, 1 fois/j pendant 1 mois puis 150 U/kg SC, 1 fois/j	Non
Nadroparine	–	85 U/kg SC, 2 fois/j	Non
	–	171 U/kg SC, 1 fois/j	Non
Tinzaparine	–	175 U/kg SC, 1 fois/j	Non
Fondaparinux	–	7,5 mg SC, 1 fois/j 5 mg si < 50 kg 10 mg si > 100 kg	Non
Danaparoïde	400 U/kg/h pendant 4 h 300 U/kg/h pendant 4 h	200 U/kg/h	Oui
SCA	Bolus initial	Dose d'entretien	Suivi biologique
HNF NSTEMI	60–70 U/kg IV	15 U/kg/h (max 1000 U/h)	Oui
HNF STEMI	60 U/kg IV	12 U/kg/h (max 1000 U/h)	Oui
Énoxaparine	3 000 U IV	100 U/kg SC, 2 fois/j	Non
Daltéparine	NSTEMI	100 U/kg SC, 2 fois/j	Non
Nadroparine	85 U/kg IV	85 U/kg SC, 2 fois/j	Non
Fondaparinux	–	2,5 mg SC, 1 fois/j	Non

NSTEMI : non-ST segment elevation myocardial infarction;
STEMI : ST segment elevation myocardial infarction.

Outre l'efficacité antithrombotique des HBPM dans ce contexte carcinologique, les HBPM auraient un effet antinéoplasique expliquant en partie leur efficacité dans ce contexte.

Pour le fondaparinux, administré en SC, 1 fois/j, les posologies varient également d'une indication à l'autre. En cas de thrombose veineuse superficielle, le fondaparinux est la seule molécule à avoir une AMM à la posologie de 2,5 mg SC, 1 fois/j pendant 45 jours.

Ajustement posologique et suivi biologique

À dose prophylactique, les schémas posologiques sont fixes sans ajustement au poids corporel des malades ni à un test biologique.

Pour les posologies thérapeutiques, les doses sont ajustées au poids corporel pour toutes les héparines. Cet ajustement au poids corporel est nécessaire et suffisant pour les HBPM et le fondaparinux.

À l'inverse, cet ajustement est insuffisant pour l'HNF et le danaparoïde compte tenu de leur extrême variabilité de réponse et un ajustement à un test d'hémostase est nécessaire pour l'HNF et le danaparoïde. Cependant cet ajustement biologique n'est indispensable qu'en cas de posologies thérapeutiques.

Pour l'HNF, ce suivi biologique a comme objectif d'obtenir une valeur d'effet anticoagulant comprise dans une zone cible optimale entre risque thrombotique d'une part et risque hémorragique d'autre part. Cette zone cible est définie soit par le TCA, soit par la mesure de l'activité anti-Xa (tableau 26.4) [10].

Avec une perfusion IV, ce dosage doit être fait à l'obtention d'un état d'équilibre soit 4 à 6 h après le début de la perfusion. Si l'HNF est prescrite par voie SC, la réalisation de ces tests doit être effectuée entre deux injections soit 4 heures après la dernière SC pour une administration en 3 fois/j, soit 6 h après la dernière SC pour une administration en 2 fois/j.

Dans le cas du traitement de la MTEV, il est possible de prescrire l'HNF par voie SC (333 U/kg SC, puis 250 U/kg SC, 2 fois/j) sans suivi biologique lorsque celui-ci est difficilement réalisable [11].

Le danaparoïde est aujourd'hui indiqué à posologie prophylactique ou thérapeutique en cas de thrombopénie induite par héparine et en l'absence de réaction croisée avec l'HNF et les HBPM. Dans la mesure où il s'agit d'une situation à haut risque thrombo-embolique, ce médicament a été développé avec la nécessité d'un ajustement posologique à un test d'hémostase : activité anti-Xa qui doit être réalisée

entre deux injections SC ou à l'état d'équilibre en cas de perfusion IV (voir tableau 26.4).

Les HBPM et le fondaparinux ont été développés selon des schémas posologiques fixes sans ajustement à un test d'hémostase. Cependant ce dosage peut s'avérer utile notamment en cas de geste invasif ou lors de la prise en charge d'accident hémorragique. Dans la mesure où aucune cible thérapeutique n'a été définie, les seules données disponibles concernent les valeurs observées habituellement sous traitement 3 à 4 heures après administration SC. Ces données sont parfois rapportées avec des discordances d'un document à l'autre. À titre d'exemple, le tableau 26.4 fournit les valeurs données dans les *Résumés des caractéristiques produits* du Vidal (référence en France) et les valeurs publiées dans les recommandations de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP, 2012) [12]. Les données du Vidal sont la référence en France et sont *a priori* plus justes que celles fournies par l'ACCP. Ces données ne correspondent pas à une cible parfaitement définie et ne peuvent servir à ajuster les posologies en dehors de la prise en charge d'un événement aigu.

Effets indésirables des héparines

Les effets indésirables des héparines sont principalement représentés par les accidents hémorragiques et par les thrombopénies induites par héparine (TIH).

Accidents hémorragiques

Les accidents hémorragiques sous héparines représentent les accidents les plus fréquents avec une incidence qui varie d'une indication à l'autre et dépend surtout des posologies prescrites. À ce titre, en dehors des facteurs de risque liés aux patients (tels que l'âge, le faible poids corporel, une insuffisance rénale, la présence de comorbidités), le mésusage est probablement la raison principale de ces accidents hémorragiques à savoir le non-respect des contre-indications et des schémas posologiques recommandés.

Tableau 26.4 Valeurs biologiques recommandées (HNF et danaparoïde) et valeurs biologiques observées en moyenne sous traitement (HBPM, fondaparinux) à la 4^e h après injection SC et après au moins 3 injections SC.

Produit	Rythme d'administration	Données aXa Vidal*	Données aXa ACCP 2012**	TCA
HNF	IV ou entre 2 SC	0,3 à 0,7 U/mL	0,3 à 0,7 U/mL	1,5 à 3 × témoin
Énoxaparine	2 × 100 U/kg	1,20 ± 0,17 U/mL	0,6–1,0 U/mL	–
Daltéparine	2 × 100 U/kg	0,60 ± 0,20 U/mL	–	–
	1 × 200 U/kg	1,1 U/mL (0,6 à 1,9)	1,05 U/mL	–
Fraxiparine	2 × 85 U/kg	1,01 ± 0,18	0,6 à 1,0 U/mL	–
	1 × 170 U/kg	1,34 ± 0,15 U/mL	1,3 U/mL	–
Tinzaparine	1 × 175 U/kg	0,87 ± 0,15 U/mL	0,85 U/mL	–
Fondaparinux	1 × 7,5 mg	1,41 ng/mL (0,97 à 1,92)	1,2–1,26 ng/mL	–
Danaparoïde	IV ou entre 2 SC	0,5 à 0,8 U/mL		–

* Résumés des caractéristiques du produit du Vidal.

** Recommandations de l'*American College of Chest Physicians*.

En dehors des mesures correctives de la perte sanguine et du traitement chirurgical, endovasculaire ou endoscopique de la lésion hémorragique, nous disposons d'un antidote de l'activité anti-IIa des héparines, le sulfate de protamine.

Du fait de ce mécanisme d'action, le sulfate de protamine ne sera actif que sur l'HNF, partiellement sur les HBPM et inactif pour le fondaparinux et le danaparoïde, produits à activité anti-Xa exclusive ou quasi exclusive.

Pour reverser 100 unités d'héparine, il faut approximativement 1 mg de sulfate de protamine. Cependant la demi-vie du sulfate de protamine est d'environ 7 minutes, alors que celle de l'HNF est d'environ 60 à 90 minutes, ce qui pourrait nécessiter une administration prolongée de sulfate de protamine pour une réversion prolongée. En pratique et à titre d'exemple, pour antidoter l'effet de l'HNF prescrite en IV continue à la posologie de 1250 U/h (posologie thérapeutique de 18 U/kg/h pour un patient de 70 kg), il faut 30 mg IV de sulfate de protamine [12].

Le sulfate de protamine peut donner des hypotensions ou des bradycardies qui peuvent être minimisées par une administration IV lente. Enfin, d'origine animale (poisson), le sulfate de protamine peut entraîner des réactions anaphylactiques.

Le développement d'antidotes spécifiques pour les anticoagulants oraux directs a permis l'élaboration, encore en cours, d'un antidote spécifique de l'activité anti-Xa qui pourrait être efficace également pour les héparines et notamment le fondaparinux (PER977, Perosphere Inc.).

Thrombopénie induite par héparine

Au cours des thrombopénies induites par héparine (TIH), les thrombopénies se manifestent fréquemment par des thromboses et exceptionnellement par des hémorragies. Ces TIH résultent de mécanismes immunologiques. La majorité des anticorps sont de type IgG reconnaissant un complexe héparine-facteur 4 plaquettaire (PF4). Le complexe ainsi formé (anticorps-héparine-PF4) se fixe aux plaquettes grâce au fragment Fc des IgG par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique conduisant à une activation plaquettaire et à une élimination des plaquettes par le système des phagocytes mononucléés.

D'autres anticorps que des IgG peuvent être trouvés en cas de TIH (IgA et/ou IgM anti-PF4 ou des anticorps anti-IL8...). Il faut noter que ces anticorps vont disparaître au bout de quelques mois (dans 80 % des cas à 3 mois) [13].

La fréquence des TIH dépend du type d'héparines avec la répartition suivante : HNF > HBPM > danaparoïde > fondaparinux. En effet, les HBPM interagissent moins que l'HNF avec le PF4 du fait de leur plus faible taille et de leur moindre degré de sulfatation. Avec le danaparoïde, il existe une réactivité croisée dans 5 % des cas de TIH. Enfin, des cas de TIH ont été décrits avec le fondaparinux mais ceux-ci restent exceptionnels.

L'incidence des TIH dépend également du contexte ; elles sont très fréquentes notamment en milieu chirurgical et notamment en chirurgie cardiovasculaire avec circulation extracorporelle (incidence > 1 %), et plus rares dans les situations médicales (< 1 %).

Dans ces conditions, il est recommandé de faire une surveillance de la numération plaquettaire deux à trois fois par semaine pendant le premier mois de traitement :

- systématiquement en cas de traitement par HNF ;
- systématiquement avec les HBPM en cas d'indication chirurgicale. À l'inverse, cette surveillance peut être allégée en cas d'indication médicale ;
- systématiquement avec le danaparoïde puisque ce dernier n'est utilisé qu'en cas de TIH ;
- non nécessaire avec le fondaparinux.

Le diagnostic de TIH repose sur une approche clinico-biologique selon une démarche bien connue des médecins vasculaires associant une probabilité prétest (clinique) et post-tests (biologie dans le cas des TIH).

Les éléments de suspicion cliniques sont de quatre ordres :

- présence d'une thrombopénie inférieure à 100 G/L et/ou diminution du nombre de plaquettes de 40 % par rapport aux valeurs prétraitement héparinique ;
- délai de survenue évocateur entre J5 et J21, sachant qu'une TIH peut survenir très précocement en cas d'exposition préalable et que d'authentique TIH ont été rapportées au-delà de 3 semaines. L'autre élément temporel du diagnostic est la remontée plaquettaire à l'arrêt du traitement héparinique ;
- présence de phénomènes thrombotiques artériels et/ou veineux. La présence d'un phénomène thrombotique modifie le pronostic et la stratégie thérapeutique des TIH ; une recherche systématique d'une thrombose veineuse asymptomatique par écho-Doppler est une étape essentielle dans la prise en charge des TIH. D'autres manifestations cliniques sont évocatrices de TIH et doivent les faire rechercher à savoir des réactions anaphylactiques, des réactions cutanées même tardives et des nécroses cutanées au point d'injection ;
- pas d'argument pour une autre étiologie pour la thrombopénie.

À l'instar des scores diagnostiques utilisés pour le diagnostic de la MTEV, un score de probabilité clinique (score 4T) a été proposé pour résumer ces données cliniques et leur associer une probabilité prétest [13].

Pour retenir le diagnostic de TIH, la suspicion clinique doit être confirmée biologiquement. Pour cela deux types de tests sont disponibles en pratique clinique, de type immunologique tel ELISA à la recherche d'anticorps anti-PF4 ou de type fonctionnel ou test d'agrégation plaquettaire. Cependant la spécificité ou la sensibilité de ces tests est limitée et il est nécessaire d'associer ces deux tests pour améliorer les performances du diagnostic biologique [14, 15].

Le traitement des TIH impose d'arrêter tout traitement héparinique et de remplacer les héparines par un traitement antithrombotique efficace immédiatement avec soit :

- le danaparoïde (Orgaran®) après avoir vérifié qu'il n'existe de réactivité croisée par un test d'agrégation plaquettaire ;
- la lépirudine (Refludan®) ;
- l'argatroban (Arganova®).

Un relais oral par les antivitamines K est débuté lorsque la thrombopénie est en voie de normalisation (> 100 G/L). En cas de MTEV, il n'y a pas d'indications pour un filtre cave en l'absence de contre-indications à un traitement

anticoagulant. Compte tenu de la gravité potentielle des TIH, le suivi clinique et biologique et les ajustements posologiques relèvent d'une prise en charge en milieu spécialisé.

Enfin, il est impératif d'éviter toute réintroduction du traitement héparinique.

Effet sur l'hématopoïèse

Les héparines (HNF, HBPM surtout) peuvent entraîner des thrombocytoses parfois importantes, réversibles à l'arrêt du traitement en l'absence d'hétopathies sous-jacentes. Cette augmentation du nombre de plaquettes sanguines serait expliquée par une stimulation de la mégacaryopoïèse [16].

Des hyperéosinophilies parfois importantes ont également été rapportées avec la prescription d'HNF par voie SC notamment et ce, avec ou sans réaction cutanée [17]. Le mécanisme de ces hyperéosinophilies est mal connu, cependant il est nécessaire dans le contexte d'éliminer une TIH.

Effet sur l'aldostérone

L'héparine peut entraîner une hyperkaliémie par un effet anti-aldostéronémique et natriurétique. Ce risque d'hyperkaliémie est d'autant plus fréquent que les patients ont déjà des troubles hydro-électrolytiques et/ou un traitement par IEC [18]. Cet effet peut survenir quelles que soient les posologies prescrites.

Ostéopénie

L'utilisation prolongée d'HNF (15 à 30 000 UI/j pendant plus de 6 mois) peut interférer avec le métabolisme osseux et notamment la résorption ostéoclastique [19]. Cet effet est dépendant de la taille et du degré de sulfatation des chaînes polysaccharidiques et il semble que les HBPM soient très peu responsables d'ostéopénie notamment au cours de la grossesse [20].

Réactions cutanées

Les manifestations cutanées des héparines sont fréquentes et variables, de type hypersensibilité immédiate (type 1) avec notamment des œdèmes de Quincke ou de type retardée (type 4) [21]. Toute réaction cutanée insolite doit faire évoquer une TIH.

Priapisme

L'HNF surtout et possiblement les HBPM peuvent entraîner un priapisme dont le mécanisme reposerait sur une activation plaquettaire plutôt qu'un phénomène thrombotique. Il est également indispensable d'éliminer une TIH [22].

Conclusions

La pharmacologie des héparines est maintenant bien connue et leur maniement en pratique quotidienne a été constamment optimisé durant ces dernières années soit par une amélioration des procédures de suivi biologique, soit par la mise au point de molécules plus maniables comme les HBPM et le fondaparinux.

Le respect des modalités de prescription et de suivi est un élément indispensable et fondamental pour leur conserver un rapport bénéfice/risque favorable.

Références

- [1] Merlini PA, Bauer KA, Oltroma L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90(1) : 61–8.
- [2] Béguin S, Lindhout T, Hemker HC. The mode of action of heparin in plasma. *Thromb Haemost* 1988; 60(3) : 457–62.
- [3] Casu B, Oreste P, Torri G, et al. The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-(factorXa) activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. Chemical and 13C nuclear-magnetic-resonance studies. *Biochem J* 1981; 197(3) : 599–609.
- [4] Björnsson TD, Wolfram KM, Kitchell BB. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31(1) : 104–13.
- [5] Olsson P, Lagergren H, Ek S. The elimination from plasma of intravenous heparin. An experimental study on dogs and humans. *Acta Med Scand* 1963; 173 : 619–30.
- [6] Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337(10) : 688–98.
- [7] Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al, SAVE-ONCO Investigators. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(7) : 601–9.
- [8] Donat F, Duret JP, Santoni A, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(suppl 2) : 1–9.
- [9] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2 suppl) : e495S–530S.
- [10] Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119(9) : 874–81.
- [11] Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al, Fixed-Dose Heparin (FIDO) Investigators. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight-heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; 296(8) : 935–42.
- [12] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 : e24S–43S.
- [13] Gruel Y. Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine physiopathologie, diagnostic et traitement. Heparin induced thrombocytopenia pathogenesis, diagnosis and treatment. *Rev Med Interne* 2004; 25 : 35–45.
- [14] Warkentin TE, Greinacher A. Laboratory for heparin induced thrombocytopenia. In : Warkentin TE, Greinacher A, editors. Heparin induced thrombocytopenia. 2nd ed. New York, Basel : Marcel Dekker; 2001. p. 231–70.
- [15] Pouplard C, Amiral J, Borg JY, et al. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14 serotonin release assay, and heparin platelet factor 4 enzyme linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 : 700–6.
- [16] Shen ZX, Basara N, Xi XD, et al. Fraxiparin, a low molecular weight heparin stimulates mega-karyocytopoiesis and platelet production in vitro and in vivo in mice. *Br J Haematol* 1994; 88 : 608–12.
- [17] Mouton-Schleifer D, Chassaing S, Caron F, et al. Hyperéosinophilie après héparinate de calcium. *Presse Med* 1996; 25 : 1848–9.
- [18] Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin induced aldosterone suppression and hyperkaliemia. *Am J Med* 1995; 98 : 575–86.

- [19] Muir JM, Andrew M, Hirsh J, et al. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood* 1996; 88 : 1314–20.
- [20] Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, et al. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density : substudy of a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5 : 1600–6.
- [21] Elalamy I. Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités. *Hématologie* 2010; 1–12, 13-022-D-10.
- [22] Warkentin TE, Greinacher A. Laboratory testing for heparin induced thrombocytopenia. In : *Heparin induced thrombocytopenia*. New York : Marcel Dekker; 2004. p. 271–311.

Héparines

P. Mismetti, L. Bertoletti

PLAN DU CHAPITRE

Classification	235	Indications, posologies et surveillance des héparines	237
Propriétés pharmacocinétiques– pharmacodynamiques des héparines	235	Effets indésirables des héparines	238
		Conclusions	240

Les héparines représentent le traitement parentéral de référence de nombreuses pathologies thrombo-emboliques. Du fait de leurs mécanismes d'action et de leurs propriétés pharmacocinétiques, elles ont un effet anticoagulant quasi immédiat, elles sont également le traitement de référence des situations d'urgence.

Classification

Par convention, nous appellerons « les héparines » la classe des médicaments agissant sur l'hémostase de manière indirecte par un renforcement de l'effet de l'antithrombine (anciennement antithrombine III), inhibiteur physiologique de la coagulation agissant en inhibant les facteurs II et X de la coagulation.

Les héparines ont également un effet inhibiteur sur les facteurs Va, IXa et Xa de la coagulation et peuvent inhiber l'activation plaquettaire induite par la thrombine [1, 2].

Outre ce mécanisme d'action commun, « les héparines » peuvent être regroupées en une seule famille du fait de leur composition chimique associant des chaînes mucopolysaccharidiques hétérogènes.

Dans cette classe, nous retrouverons les héparines proprement dites et les apparentés :

- héparines proprement dites :
 - héparine non fractionnée (HNF),
 - héparine de bas poids moléculaire (HBPM),
 - héparine d'ultra-bas poids moléculaire (HUPM) ;
- héparinoïde ou danaparoïde ;
- pensatasaccharide.

L'HNF est d'origine animale, extraite essentiellement d'intestin de porc. Les HBPM et HUPM sont obtenus par fractionnement chimique de l'HNF. Le fondaparinux est d'origine synthétique.

La différence entre ces médicaments, comme leur dénomination le suggère, concerne donc la longueur des chaînes polysaccharidiques les composant. Cette notion est fondamentale car ces différences de longueur conditionnent l'effet anticoagulant de chacun de ces produits.

Si tous ces produits ont en commun de posséder, sur une partie des chaînes de sucres, une séquence pentasaccharidique spécifique leur permettant de se fixer à l'antithrombine, seules les chaînes mucopolysaccharidiques longues (plus de 18 sucres) peuvent inhiber le facteur IIa, alors que toutes les chaînes comportant le pentasaccharide spécifique sont capables d'inhiber le facteur Xa indépendamment de leur longueur :

- pour obtenir cet effet anti-IIa, il est nécessaire de former un complexe ternaire héparines/antithrombine (AT)/facteur IIa ;
- pour obtenir un effet anti-Xa, seule la fixation des héparines à l'AT est nécessaire sans avoir à former un complexe ternaire avec le facteur Xa [3]. Ainsi, la longueur des chaînes polysaccharidiques n'a pas d'importance sur l'activité anti-Xa (fig. 26.1).

Ainsi, plus les héparines sont composées préférentiellement de chaînes courtes (HBPM, HUPM et danaparoïde), plus l'activité anti-Xa devient prépondérante par rapport à l'activité anti-IIa (tableau 26.1). Le fondaparinux, correspondant uniquement au pentasaccharide se fixant spécifiquement à l'AT, a une activité anti-Xa exclusive.

Propriétés pharmacocinétiques– pharmacodynamiques des héparines

Compte tenu de leurs compositions hétérogènes, les héparines ne peuvent être mesurées directement dans le plasma et leurs propriétés pharmacocinétiques sont évaluées indirectement à partir de leur effet anticoagulant mesuré :

- soit par le temps de céphaline avec activateur (TCA) pour l'HNF ;
- soit par l'activité anti-Xa pour tous les produits.

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des héparines sont fournies dans le tableau 26.2.

**effet anti-IIa des héparines :**

- fixation à l'AT par une séquence pentasaccharidique spécifique
- fixation au facteur IIa nécessitant une chaîne polysaccharidique ≥ 18 unités

effet anti-Xa des héparines :

- fixation à l'AT par une séquence pentasaccharidique spécifique
- fixation au facteur IIa nécessitant une chaîne polysaccharidique ≥ 18 unités

Fig. 26.1 Mécanisme d'action des héparines.**Héparine non fractionnée**

L'héparine non fractionnée (HNF) est un mélange hétérogène de poids moléculaire moyen d'environ 15 000 Da équivalent à des chaînes de 45 unités saccharidiques environ.

L'HNF n'est pas absorbée par voie orale comme toutes les autres héparines. Elle peut être administrée par voie IV (sels de sodium) ou SC (sels de calcium) avec dans ce cas une biodisponibilité d'environ 30 %.

Dans le plasma, il existe une fixation protéique importante de l'HNF à d'autres protéines que l'antithrombine, fixation non spécifique expliquant en partie la variabilité de réponse à l'HNF.

Tableau 26.1 Origine et mécanisme d'action des héparines.

Produit	Origine	Activité anti-Xa	Activité anti-IIa	Ratio Xa/IIa
HNF	Animale	+	+++	1
HBPM	Animale	++	++	4
HUPM	Animale	+++	+	80
Danaparoïde	Animale	+++	+	20
Fondaparinux	Synthétique	+++++	—	Anti-Xa pur

L'élimination de l'HNF est également complexe selon deux voies :

- une voie saturable par les cellules endothéliales et les macrophages ;
- une voie non saturable, rénale essentiellement mise en jeu pour des posologies supratherapeutiques [4, 5].

Ainsi la demi-vie d'élimination est dose-dépendante par voie IV : une demi-vie de 30 minutes pour des doses de 25 U/kg, de 60 minutes pour 100 U/kg et 150 minutes pour 400 U/kg.

Héparine de bas poids moléculaire

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont administrées par voie SC, éventuellement par voie IV en cas de syndrome coronarien aigu ou pour la prise en charge des circuits d'hémodialyse.

Leur poids moléculaire moyen est de 4 à 5 000 Da (2 à 9 000 Da) correspondant en moyenne à des chaînes de 15 unités saccharidiques. Ainsi 50 à 75 % des chaînes composant les HBPM n'ont pas d'activité anti-IIa.

Par voie SC, la biodisponibilité est de 90 %, la fixation protéique est plus spécifique que pour l'HNF et l'élimination est principalement rénale, expliquant une moindre variabilité de réponse aux HBPM par rapport à l'HNF [6]. La demi-vie d'élimination est de 3 à 6 heures, compatible avec un schéma en une ou deux injections SC par jour.

Tableau 26.2 Propriétés pharmacocinétiques–pharmacodynamiques des héparines.

Produits	Poids moléculaire	Biodisponibilité SC	Demi-vie d'élimination	Voie d'élimination
HNF	15 000 Da (3–30 000)	30 %	1 h 30	Cellulaire* +++ Rénale +
HBPM	4–5 000 Da (2–9 000)	90 %	3–6 h	Rénale
HUBPM	2–3 000 Da	100 %	16–20 h	Rénale
Fondaparinux	1 700 Da	100 %	17–21 h	Rénale
Danaparoïde	4–8 000 Da	90–100 %	25 h SC/7 h IV	Rénale

* Cellules endothéliales et macrophages.

Héparine d'ultra-bas poids moléculaire : sémuloparine

La sémuloparine a un poids moléculaire moyen de 2 à 3 000 Da correspondant majoritairement à des chaînes de moins de 10 unités saccharidiques. Elle est administrée par voie SC avec une biodisponibilité de 100 %. Elle suit une élimination rénale avec une demi-vie d'élimination d'environ 16 à 20 heures [7].

Ce produit n'est pas commercialisé à ce jour, cependant, il présente l'intérêt de montrer l'impact du poids moléculaire moyen des héparines sur leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamique.

Pentasaccharide ou fondaparinux

Le fondaparinux a un poids moléculaire de 1 728 Da. Il est administré par voie SC avec une biodisponibilité d'environ 100 %. Le fondaparinux est éliminé par voie rénale avec une demi-vie d'élimination de 17 à 21 heures [8].

Danaparoïde

Le danaparoïde est un mélange non héparinique de glycosamino-glycuronannes composés d'héparane-sulfate, de dermatane-sulfate et de chondroïtine-sulfate.

Le poids moléculaire moyen est d'environ 4 à 8 000 Da. Le danaparoïde peut être administré par voie IV ou SC. L'élimination est rénale avec une demi-vie d'élimination d'environ 25 heures par voie SC et 7 heures par voie IV [9].

Indications, posologies et surveillance des héparines

Indications et posologies des héparines

Les héparines représentent le traitement anticoagulant de référence pour toutes les situations à risque thrombo-embolique nécessitant une anticoagulation immédiate. Ces indications sont représentées par les pathologies suivantes :

- prophylaxie de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) en milieu chirurgical ou en milieu médical;
- traitement de la MTEV;
- syndromes coronariens aigus (SCA) avec ou sans traitement thrombolytique ou endovasculaire;
- pathologies cardio-emboliques (valvulopathie ou prothèse valvulaire cardiaque);
- artériopathie sévère...;
- prévention des thromboses des circuits d'épuration extrarénale.

Pour chacune de ces indications, des posologies spécifiques ont été développées pour chacun des produits et sont présentées dans le [tableau 26.3](#).

Il faut noter que pour les indications autres que le traitement de la MTEV et des SCA, l'HNF doit être utilisée selon le protocole défini pour le traitement de la MTEV.

Pour les HBPM, les posologies et le rythme d'administration varient d'une HBPM à l'autre et d'une indication à l'autre. En cas de MTEV chez des patients traités pour un cancer, il est recommandé de maintenir une prescription d'HBPM pendant au moins 3 mois :

- soit avec la daltéparine (200 U/kg SC, 1 fois/j pendant 1 mois, puis 150 U/kg SC, 1 fois/j);
- soit avec la tinzaparine (175 U/kg SC, 1 fois/j).

Tableau 26.3 Posologie des héparines selon leurs différentes indications.

Prophylaxie de la MTEV	Faible posologie	Forte posologie	Suivi biologique
HNF	5 000 U SC, 2 fois/j	5 000 U SC, 3 fois/j	Non
Énoxaparine	2 000 U SC, 1 fois/j	4 000 U SC, 1 fois/j	Non
Daltéparine	2 500 U SC, 1 fois/j	5 000 U SC, 1 fois/j	Non
Nadroparine	0,3 mL SC, 1 fois/j	0,6 mL SC, 1 fois/j	Non
Tinzaparine	2 500 U SC, 1 fois/j	4 500 U SC, 1 fois/j	Non
Fondaparinux		2,5 mg SC, 1 fois/j	Non
Danaparoïde	2 500 U SC, 2 fois/j	2 500 U SC, 1 fois/j	Non
Traitement de la MTEV	Bolus initial	Dose d'entretien	Suivi biologique
HNF	80 U/kg IV	18 U/kg/h	Oui
	5 000 U IV	250 U/kg SC, 2 fois/j	Oui
	333 U/kg SC	250 U/kg SC, 2 fois/j	Oui
Énoxaparine	–	100 U/kg SC, 2 fois/j	Non
Daltéparine	–	100 U/kg SC, 2 fois/j	Non
	En cas de cancer actif	200 U/kg SC, 1 fois/j pendant 1 mois puis 150 U/kg SC, 1 fois/j	Non
Nadroparine	–	85 U/kg SC, 2 fois/j	Non
	–	171 U/kg SC, 1 fois/j	Non
Tinzaparine	–	175 U/kg SC, 1 fois/j	Non
Fondaparinux	–	7,5 mg SC, 1 fois/j 5 mg si < 50 kg 10 mg si > 100 kg	Non
Danaparoïde	400 U/kg/h pendant 4 h 300 U/kg/h pendant 4 h	200 U/kg/h	Oui
SCA	Bolus initial	Dose d'entretien	Suivi biologique
HNF NSTEMI	60–70 U/kg IV	15 U/kg/h (max 1000 U/h)	Oui
HNF STEMI	60 U/kg IV	12 U/kg/h (max 1000 U/h)	Oui
Énoxaparine	3 000 U IV	100 U/kg SC, 2 fois/j	Non
Daltéparine	NSTEMI	100 U/kg SC, 2 fois/j	Non
Nadroparine	85 U/kg IV	85 U/kg SC, 2 fois/j	Non
Fondaparinux	–	2,5 mg SC, 1 fois/j	Non

NSTEMI : non-ST segment elevation myocardial infarction;
STEMI : ST segment elevation myocardial infarction.

Outre l'efficacité antithrombotique des HBPM dans ce contexte carcinologique, les HBPM auraient un effet antinéoplasique expliquant en partie leur efficacité dans ce contexte.

Pour le fondaparinux, administré en SC, 1 fois/j, les posologies varient également d'une indication à l'autre. En cas de thrombose veineuse superficielle, le fondaparinux est la seule molécule à avoir une AMM à la posologie de 2,5 mg SC, 1 fois/j pendant 45 jours.

Ajustement posologique et suivi biologique

À dose prophylactique, les schémas posologiques sont fixes sans ajustement au poids corporel des malades ni à un test biologique.

Pour les posologies thérapeutiques, les doses sont ajustées au poids corporel pour toutes les héparines. Cet ajustement au poids corporel est nécessaire et suffisant pour les HBPM et le fondaparinux.

À l'inverse, cet ajustement est insuffisant pour l'HNF et le danaparoïde compte tenu de leur extrême variabilité de réponse et un ajustement à un test d'hémostase est nécessaire pour l'HNF et le danaparoïde. Cependant cet ajustement biologique n'est indispensable qu'en cas de posologies thérapeutiques.

Pour l'HNF, ce suivi biologique a comme objectif d'obtenir une valeur d'effet anticoagulant comprise dans une zone cible optimale entre risque thrombotique d'une part et risque hémorragique d'autre part. Cette zone cible est définie soit par le TCA, soit par la mesure de l'activité anti-Xa (tableau 26.4) [10].

Avec une perfusion IV, ce dosage doit être fait à l'obtention d'un état d'équilibre soit 4 à 6 h après le début de la perfusion. Si l'HNF est prescrite par voie SC, la réalisation de ces tests doit être effectuée entre deux injections soit 4 heures après la dernière SC pour une administration en 3 fois/j, soit 6 h après la dernière SC pour une administration en 2 fois/j.

Dans le cas du traitement de la MTEV, il est possible de prescrire l'HNF par voie SC (333 U/kg SC, puis 250 U/kg SC, 2 fois/j) sans suivi biologique lorsque celui-ci est difficilement réalisable [11].

Le danaparoïde est aujourd'hui indiqué à posologie prophylactique ou thérapeutique en cas de thrombopénie induite par héparine et en l'absence de réaction croisée avec l'HNF et les HBPM. Dans la mesure où il s'agit d'une situation à haut risque thrombo-embolique, ce médicament a été développé avec la nécessité d'un ajustement posologique à un test d'hémostase : activité anti-Xa qui doit être réalisée

entre deux injections SC ou à l'état d'équilibre en cas de perfusion IV (voir tableau 26.4).

Les HBPM et le fondaparinux ont été développés selon des schémas posologiques fixes sans ajustement à un test d'hémostase. Cependant ce dosage peut s'avérer utile notamment en cas de geste invasif ou lors de la prise en charge d'accident hémorragique. Dans la mesure où aucune cible thérapeutique n'a été définie, les seules données disponibles concernent les valeurs observées habituellement sous traitement 3 à 4 heures après administration SC. Ces données sont parfois rapportées avec des discordances d'un document à l'autre. À titre d'exemple, le tableau 26.4 fournit les valeurs données dans les *Résumés des caractéristiques produits* du Vidal (référence en France) et les valeurs publiées dans les recommandations de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP, 2012) [12]. Les données du Vidal sont la référence en France et sont *a priori* plus justes que celles fournies par l'ACCP. Ces données ne correspondent pas à une cible parfaitement définie et ne peuvent servir à ajuster les posologies en dehors de la prise en charge d'un événement aigu.

Effets indésirables des héparines

Les effets indésirables des héparines sont principalement représentés par les accidents hémorragiques et par les thrombopénies induites par héparine (TIH).

Accidents hémorragiques

Les accidents hémorragiques sous héparines représentent les accidents les plus fréquents avec une incidence qui varie d'une indication à l'autre et dépend surtout des posologies prescrites. À ce titre, en dehors des facteurs de risque liés aux patients (tels que l'âge, le faible poids corporel, une insuffisance rénale, la présence de comorbidités), le mésusage est probablement la raison principale de ces accidents hémorragiques à savoir le non-respect des contre-indications et des schémas posologiques recommandés.

Tableau 26.4 Valeurs biologiques recommandées (HNF et danaparoïde) et valeurs biologiques observées en moyenne sous traitement (HBPM, fondaparinux) à la 4^e h après injection SC et après au moins 3 injections SC.

Produit	Rythme d'administration	Données aXa Vidal*	Données aXa ACCP 2012**	TCA
HNF	IV ou entre 2 SC	0,3 à 0,7 U/mL	0,3 à 0,7 U/mL	1,5 à 3 × témoin
Énoxaparine	2 × 100 U/kg	1,20 ± 0,17 U/mL	0,6–1,0 U/mL	–
Daltéparine	2 × 100 U/kg	0,60 ± 0,20 U/mL	–	–
	1 × 200 U/kg	1,1 U/mL (0,6 à 1,9)	1,05 U/mL	–
Fraxiparine	2 × 85 U/kg	1,01 ± 0,18	0,6 à 1,0 U/mL	–
	1 × 170 U/kg	1,34 ± 0,15 U/mL	1,3 U/mL	–
Tinzaparine	1 × 175 U/kg	0,87 ± 0,15 U/mL	0,85 U/mL	–
Fondaparinux	1 × 7,5 mg	1,41 ng/mL (0,97 à 1,92)	1,2–1,26 ng/mL	–
Danaparoïde	IV ou entre 2 SC	0,5 à 0,8 U/mL		–

* Résumés des caractéristiques du produit du Vidal.

** Recommandations de l'*American College of Chest Physicians*.

En dehors des mesures correctives de la perte sanguine et du traitement chirurgical, endovasculaire ou endoscopique de la lésion hémorragique, nous disposons d'un antidote de l'activité anti-IIa des héparines, le sulfate de protamine.

Du fait de ce mécanisme d'action, le sulfate de protamine ne sera actif que sur l'HNF, partiellement sur les HBPM et inactif pour le fondaparinux et le danaparoïde, produits à activité anti-Xa exclusive ou quasi exclusive.

Pour reverser 100 unités d'héparine, il faut approximativement 1 mg de sulfate de protamine. Cependant la demi-vie du sulfate de protamine est d'environ 7 minutes, alors que celle de l'HNF est d'environ 60 à 90 minutes, ce qui pourrait nécessiter une administration prolongée de sulfate de protamine pour une réversion prolongée. En pratique et à titre d'exemple, pour antidoter l'effet de l'HNF prescrite en IV continue à la posologie de 1250 U/h (posologie thérapeutique de 18 U/kg/h pour un patient de 70 kg), il faut 30 mg IV de sulfate de protamine [12].

Le sulfate de protamine peut donner des hypotensions ou des bradycardies qui peuvent être minimisées par une administration IV lente. Enfin, d'origine animale (poisson), le sulfate de protamine peut entraîner des réactions anaphylactiques.

Le développement d'antidotes spécifiques pour les anticoagulants oraux directs a permis l'élaboration, encore en cours, d'un antidote spécifique de l'activité anti-Xa qui pourrait être efficace également pour les héparines et notamment le fondaparinux (PER977, Perosphere Inc.).

Thrombopénie induite par héparine

Au cours des thrombopénies induites par héparine (TIH), les thrombopénies se manifestent fréquemment par des thromboses et exceptionnellement par des hémorragies. Ces TIH résultent de mécanismes immunologiques. La majorité des anticorps sont de type IgG reconnaissant un complexe héparine-facteur 4 plaquettaire (PF4). Le complexe ainsi formé (anticorps-héparine-PF4) se fixe aux plaquettes grâce au fragment Fc des IgG par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique conduisant à une activation plaquettaire et à une élimination des plaquettes par le système des phagocytes mononucléés.

D'autres anticorps que des IgG peuvent être trouvés en cas de TIH (IgA et/ou IgM anti-PF4 ou des anticorps anti-IL8...). Il faut noter que ces anticorps vont disparaître au bout de quelques mois (dans 80 % des cas à 3 mois) [13].

La fréquence des TIH dépend du type d'héparines avec la répartition suivante : HNF > HBPM > danaparoïde > fondaparinux. En effet, les HBPM interagissent moins que l'HNF avec le PF4 du fait de leur plus faible taille et de leur moindre degré de sulfatation. Avec le danaparoïde, il existe une réactivité croisée dans 5 % des cas de TIH. Enfin, des cas de TIH ont été décrits avec le fondaparinux mais ceux-ci restent exceptionnels.

L'incidence des TIH dépend également du contexte ; elles sont très fréquentes notamment en milieu chirurgical et notamment en chirurgie cardiovasculaire avec circulation extracorporelle (incidence > 1 %), et plus rares dans les situations médicales (< 1 %).

Dans ces conditions, il est recommandé de faire une surveillance de la numération plaquettaire deux à trois fois par semaine pendant le premier mois de traitement :

- systématiquement en cas de traitement par HNF ;
- systématiquement avec les HBPM en cas d'indication chirurgicale. À l'inverse, cette surveillance peut être allégée en cas d'indication médicale ;
- systématiquement avec le danaparoïde puisque ce dernier n'est utilisé qu'en cas de TIH ;
- non nécessaire avec le fondaparinux.

Le diagnostic de TIH repose sur une approche clinico-biologique selon une démarche bien connue des médecins vasculaires associant une probabilité prétest (clinique) et post-tests (biologie dans le cas des TIH).

Les éléments de suspicion cliniques sont de quatre ordres :

- présence d'une thrombopénie inférieure à 100 G/L et/ou diminution du nombre de plaquettes de 40 % par rapport aux valeurs prétraitement héparinique ;
- délai de survenue évocateur entre J5 et J21, sachant qu'une TIH peut survenir très précocement en cas d'exposition préalable et que d'authentique TIH ont été rapportées au-delà de 3 semaines. L'autre élément temporel du diagnostic est la remontée plaquettaire à l'arrêt du traitement héparinique ;
- présence de phénomènes thrombotiques artériels et/ou veineux. La présence d'un phénomène thrombotique modifie le pronostic et la stratégie thérapeutique des TIH ; une recherche systématique d'une thrombose veineuse asymptomatique par écho-Doppler est une étape essentielle dans la prise en charge des TIH. D'autres manifestations cliniques sont évocatrices de TIH et doivent les faire rechercher à savoir des réactions anaphylactiques, des réactions cutanées même tardives et des nécroses cutanées au point d'injection ;
- pas d'argument pour une autre étiologie pour la thrombopénie.

À l'instar des scores diagnostiques utilisés pour le diagnostic de la MTEV, un score de probabilité clinique (score 4T) a été proposé pour résumer ces données cliniques et leur associer une probabilité prétest [13].

Pour retenir le diagnostic de TIH, la suspicion clinique doit être confirmée biologiquement. Pour cela deux types de tests sont disponibles en pratique clinique, de type immunologique tel ELISA à la recherche d'anticorps anti-PF4 ou de type fonctionnel ou test d'agrégation plaquettaire. Cependant la spécificité ou la sensibilité de ces tests est limitée et il est nécessaire d'associer ces deux tests pour améliorer les performances du diagnostic biologique [14, 15].

Le traitement des TIH impose d'arrêter tout traitement héparinique et de remplacer les héparines par un traitement antithrombotique efficace immédiatement avec soit :

- le danaparoïde (Orgaran®) après avoir vérifié qu'il n'existe de réactivité croisée par un test d'agrégation plaquettaire ;
- la lépirudine (Refludan®) ;
- l'argatroban (Arganova®).

Un relais oral par les antivitamines K est débuté lorsque la thrombopénie est en voie de normalisation (> 100 G/L). En cas de MTEV, il n'y a pas d'indications pour un filtre cave en l'absence de contre-indications à un traitement

anticoagulant. Compte tenu de la gravité potentielle des TIH, le suivi clinique et biologique et les ajustements posologiques relèvent d'une prise en charge en milieu spécialisé.

Enfin, il est impératif d'éviter toute réintroduction du traitement héparinique.

Effet sur l'hématopoïèse

Les héparines (HNF, HBPM surtout) peuvent entraîner des thrombocytoses parfois importantes, réversibles à l'arrêt du traitement en l'absence d'hétopathies sous-jacentes. Cette augmentation du nombre de plaquettes sanguines serait expliquée par une stimulation de la mégacaryopoïèse [16].

Des hyperéosinophilies parfois importantes ont également été rapportées avec la prescription d'HNF par voie SC notamment et ce, avec ou sans réaction cutanée [17]. Le mécanisme de ces hyperéosinophilies est mal connu, cependant il est nécessaire dans le contexte d'éliminer une TIH.

Effet sur l'aldostérone

L'héparine peut entraîner une hyperkaliémie par un effet anti-aldostéronémique et natriurétique. Ce risque d'hyperkaliémie est d'autant plus fréquent que les patients ont déjà des troubles hydro-électrolytiques et/ou un traitement par IEC [18]. Cet effet peut survenir quelles que soient les posologies prescrites.

Ostéopénie

L'utilisation prolongée d'HNF (15 à 30 000 UI/j pendant plus de 6 mois) peut interférer avec le métabolisme osseux et notamment la résorption ostéoclastique [19]. Cet effet est dépendant de la taille et du degré de sulfatation des chaînes polysaccharidiques et il semble que les HBPM soient très peu responsables d'ostéopénie notamment au cours de la grossesse [20].

Réactions cutanées

Les manifestations cutanées des héparines sont fréquentes et variables, de type hypersensibilité immédiate (type 1) avec notamment des œdèmes de Quincke ou de type retardée (type 4) [21]. Toute réaction cutanée insolite doit faire évoquer une TIH.

Priapisme

L'HNF surtout et possiblement les HBPM peuvent entraîner un priapisme dont le mécanisme reposerait sur une activation plaquettaire plutôt qu'un phénomène thrombotique. Il est également indispensable d'éliminer une TIH [22].

Conclusions

La pharmacologie des héparines est maintenant bien connue et leur maniement en pratique quotidienne a été constamment optimisé durant ces dernières années soit par une amélioration des procédures de suivi biologique, soit par la mise au point de molécules plus maniables comme les HBPM et le fondaparinux.

Le respect des modalités de prescription et de suivi est un élément indispensable et fondamental pour leur conserver un rapport bénéfice/risque favorable.

Références

- [1] Merlini PA, Bauer KA, Oltroma L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90(1) : 61–8.
- [2] Béguin S, Lindhout T, Hemker HC. The mode of action of heparin in plasma. *Thromb Haemost* 1988; 60(3) : 457–62.
- [3] Casu B, Oreste P, Torri G, et al. The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-(factorXa) activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. Chemical and ¹³C nuclear-magnetic-resonance studies. *Biochem J* 1981; 197(3) : 599–609.
- [4] Björnsson TD, Wolfram KM, Kitchell BB. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31(1) : 104–13.
- [5] Olsson P, Lagergren H, Ek S. The elimination from plasma of intravenous heparin. An experimental study on dogs and humans. *Acta Med Scand* 1963; 173 : 619–30.
- [6] Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337(10) : 688–98.
- [7] Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al, SAVE-ONCO Investigators. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(7) : 601–9.
- [8] Donat F, Duret JP, Santoni A, et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(suppl 2) : 1–9.
- [9] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2 suppl) : e495S–530S.
- [10] Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, et al. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a “standard care” nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993; 119(9) : 874–81.
- [11] Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al, Fixed-Dose Heparin (FIDO) Investigators. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight-heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2006; 296(8) : 935–42.
- [12] Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141 : e24S–43S.
- [13] Gruel Y. Thrombopénies et thromboses induites par l'héparine physiopathologie, diagnostic et traitement. Heparin induced thrombocytopenia pathogenesis, diagnosis and treatment. *Rev Med Interne* 2004; 25 : 35–45.
- [14] Warkentin TE, Greinacher A. Laboratory for heparin induced thrombocytopenia. In : Warkentin TE, Greinacher A, editors. Heparin induced thrombocytopenia. 2nd ed. New York, Basel : Marcel Dekker; 2001. p. 231–70.
- [15] Pouplard C, Amiral J, Borg JY, et al. Decision analysis for use of platelet aggregation test, carbon 14 serotonin release assay, and heparin platelet factor 4 enzyme linked immunosorbent assay for diagnosis of heparin induced thrombocytopenia. *Am J Clin Pathol* 1999; 111 : 700–6.
- [16] Shen ZX, Basara N, Xi XD, et al. Fraxiparin, a low molecular weight heparin stimulates mega-karyocytopoiesis and platelet production in vitro and in vivo in mice. *Br J Haematol* 1994; 88 : 608–12.
- [17] Mouton-Schleifer D, Chassaing S, Caron F, et al. Hyperéosinophilie après héparinate de calcium. *Presse Med* 1996; 25 : 1848–9.
- [18] Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin induced aldosterone suppression and hyperkaliemia. *Am J Med* 1995; 98 : 575–86.

- [19] Muir JM, Andrew M, Hirsh J, et al. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood* 1996; 88 : 1314–20.
- [20] Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, et al. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density : substudy of a randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2007; 5 : 1600–6.
- [21] Elalamy I. Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités. *Hématologie* 2010; 1–12, 13-022-D-10.
- [22] Warkentin TE, Greinacher A. Laboratory testing for heparin induced thrombocytopenia. In : *Heparin induced thrombocytopenia*. New York : Marcel Dekker; 2004. p. 271–311.

Antivitamines K

J.-L. Montastruc, H. Bagheri, F. Montastruc

PLAN DU CHAPITRE

Histoire des antivitamines K	243	Effets indésirables	245
Mécanisme d'action et pharmacodynamie ...	243	Interactions médicamenteuses	246
Notions de pharmacocinétique utiles pour la pratique	243	Indications	248
Notions de pharmacogénétique utiles pour la pratique	244	Contre-indications	248
		En pratique	248

Histoire des antivitamines K

L'histoire des antivitamines K (AVK) remonte à l'épidémie d'hémorragies des veaux, apparue dans les années 1920 dans les grandes plaines du Nord des États-Unis et rattachée à la consommation de mélilot, un trèfle doux proliférant rapidement et donc utilisé comme aliment des jeunes bovins. Par ailleurs, des chercheurs hollandais avaient aussi montré qu'un régime carenciel provoquait chez le poulet des hémorragies spontanées, associées à une faible teneur du sang en prothrombine. L'administration de nourriture contenant de la vitamine K (K pour coagulation) permettait de prévenir les accidents hémorragiques.

En 1939, Link, biochimiste américain, identifie la structure de l'agent hémorragique, le 3,3-diméthylène (4-hydroxycoumarine), synthétisé en 1940 et appelé dicoumarol, dont il montre qu'il inverse totalement l'action de la vitamine K. Le premier AVK était né et les premiers essais cliniques débutèrent en 1941. La warfarine est découverte, à partir du dicoumarol, en 1946 par le même Link, à la recherche d'un puissant raticide capable d'entraver la progression des maladies contagieuses. Link la dénomme warfarine, « warf- » puisque ses recherches étaient soutenues par la *Wisconsin Alumni Research Foundation*, et « -arine » en référence à la coumarine. La warfarine a d'abord été utilisée comme raticide. Son usage chez l'homme s'est développé à la suite d'une observation de tentative de suicide, traitée avec succès par la vitamine K [1].

Mécanisme d'action et pharmacodynamie

La vitamine K intervient dans la synthèse hépatique de quatre facteurs de coagulation – facteurs II (prothrombine), VII (proconvertine), IX (facteur antihémophilique B) et X (Stuart) –, ainsi que de trois inhibiteurs de la coagulation (pro-

téines C, S et Z) et de l'ostéocalcine. La vitamine K, un cofacteur d'une carboxylase hépatique, permet la carboxylation de l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique, seul capable de fixer le calcium. Cette gamma-carboxylation est nécessaire à la transformation des précurseurs des facteurs II, VII, IX et X. Ces facteurs (dont la synthèse est vitamine K-dépendante), grâce à leur capacité de fixer le calcium, peuvent se lier aux surfaces phospholipidiques plaquettaires, site catalytique des réactions de coagulation.

La vitamine K existe sous trois formes à l'intérieur d'un cycle de réactions connues : la vitamine K quinone (K), la vitamine K hydroquinone (KH₂) et la vitamine K 2,3-époxyde (KO).

Dans une première étape, la vitamine K hydroquinone est transformée en vitamine K époxyde. Cette réaction permet la transformation de l'acide glutamique en acide gamma-carboxyglutamique. Dans une deuxième étape, la vitamine K époxyde est réduite en vitamine K quinone par une vitamine K époxyde réductase. Dans une troisième étape, la vitamine K est réduite en vitamine K hydroquinone et le cycle peut recommencer (fig. 27.1). Pour jouer son rôle de cofacteur de la carboxylase, la vitamine K doit être sous forme réduite (KH₂).

Les AVK bloquent le cycle de la vitamine K en inhibant la carboxylation des protéines vitamine K-dépendantes et empêchent la transformation de la vitamine K époxyde en vitamine K quinone. Il en résulte une diminution du taux de la vitamine K quinone et une augmentation de celui de vitamine K époxyde inactive [1, 2].

Notions de pharmacocinétique utiles pour la pratique

Pour tous les AVK, l'absorption digestive est rapide et complète. La liaison à l'albumine plasmatique est importante et varie entre 90 et 99 %. Lorsque la concentration de la

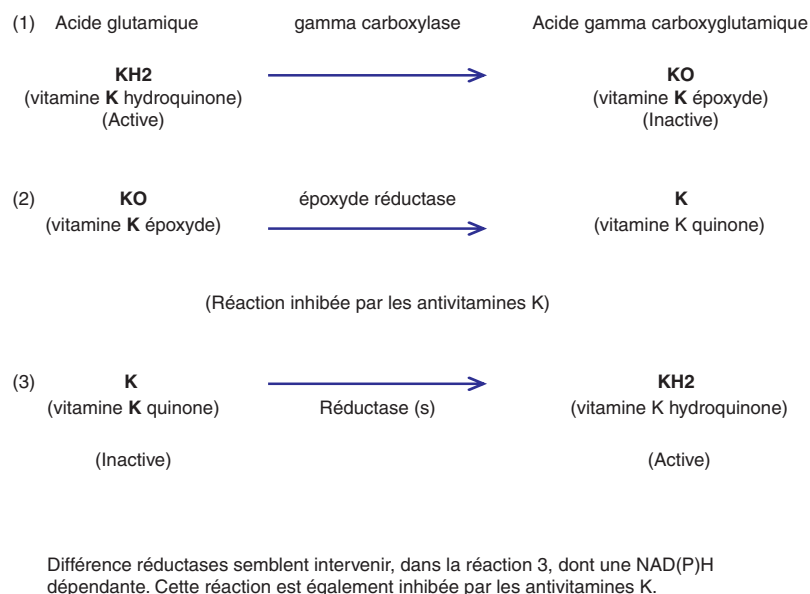


Fig. 27.1 Cycle de synthèse de la vitamine K active.

forme libre diminue du fait de son utilisation par le foie, une partie de la forme liée se dissocie de l'albumine et devient pharmacologiquement active. Cela explique en partie l'effet prolongé des AVK après arrêt du médicament. L'élimination est principalement urinaire sous forme de métabolites inactifs. Les AVK franchissent la barrière transplacentaire et se retrouvent dans le lait.

La demi-vie des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants varie de 6 heures (facteur VII, protéine C) à 2–3 jours (facteurs X, II). Après administration d'AVK, les premiers facteurs dont les taux diminuent sont les facteurs dont la demi-vie est la plus courte, tandis que les derniers sont ceux dont la demi-vie est la plus longue. Équilibrer un traitement AVK demande donc plusieurs jours.

Les AVK appartiennent à deux grandes classes, les coumariniques (warfarine/Coumadine®, un mélange en proportions égales de deux isomères S et R, acénocoumarol/Sintrom®) et les dérivés de l'indane-dione (Préviscan®). Le [tableau 27.1](#) résume les principales caractéristiques des AVK disponibles. La durée d'action d'un AVK dépend donc à la fois de sa demi-vie d'élimination et de la demi-vie des facteurs de coagulation sur lesquels il agit. On distingue les AVK à durée d'action courte dont l'effet anticoagulant apparaît en 24 à 48 heures (comme l'acénocoumarol) et les AVK à durée d'action longue dont l'effet anticoagulant apparaît en 48 à 96 heures (fluidione et warfarine). Plus la demi-vie de l'AVK est longue, plus longue est la durée de réversibilité de l'effet anticoagulant après arrêt du médicament. En pratique, elle varie de 2 à 5 jours (voir [tableau 27.1](#)).

Bien que la biodisponibilité de la warfarine soit maximale (100 %), le médicament est très fortement (99 %) lié aux protéines plasmatiques (surtout albumine), ce qui peut expliquer son faible volume de distribution et sa longue demi-vie. Cette dernière caractéristique (permettant une meilleure stabilité de l'INR) ainsi que la qualité de son évaluation clinique expliquent que la warfarine est, à ce jour, l'AVK de référence. C'est la warfarine qu'il faut prescrire

Tableau 27.1 Quelques caractéristiques pharmacocinétiques des AVK.

Médicaments	Demi-vie (h)	Durée d'action (h)
Demi-vie courte Acénocoumarol (Sintrom® ou Mini-Sintrom®)	8 à 9	48 à 96
Demi-vie longue Fluidione (Préviscan®) Warfarine (Coumadine®)	30 35 à 40	48 96 à 120

aujourd'hui comme AVK en cas de primo-prescription. En France, cependant, environ 80 % des prescriptions d'AVK concernent la fluidione, de demi-vie plus brève, et de bien moins bonne évaluation clinique [1–5].

Notions de pharmacogénétique utiles pour la pratique

La pharmacogénétique étudie l'influence des variations des séquences de l'ADN sur l'action des médicaments. Cette recherche permettrait de déterminer la dose thérapeutique adaptée au génotype de chaque patient, sans risque de surdosage. Au cours d'un traitement AVK, de grandes variations peuvent être observées dans la réponse. Il s'agit soit de réactions exagérées avec un risque hémorragique (les accidents hémorragiques liés aux AVK sont la première cause d'hospitalisation pour effet indésirable en France), soit de résistances nécessitant des posologies élevées.

Des facteurs génétiques expliquent en partie ces différences interindividuelles ([fig. 27.2](#)). Ces variations se situent essentiellement à deux niveaux :

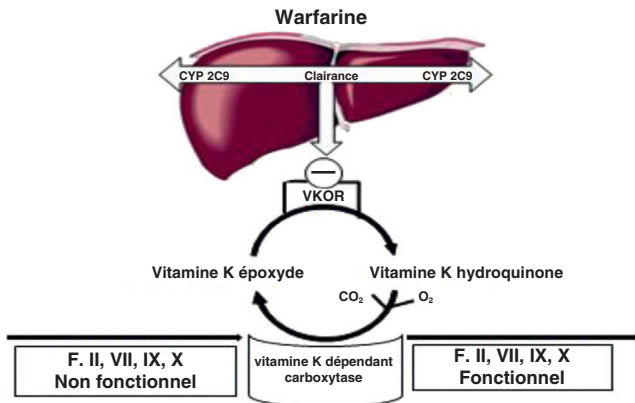


Fig. 27.2 Les enzymes CYP2C9 et VKOR avec la sous-unité C1 (VKORC1) déterminent les variations de réponse interindividuelle aux antivitamines K.

- **cytochrome 2C9 (CYP2C9)** : le métabolisme des AVK varie suivant le phénotype CYP2C9, en particulier pour les coumariniques (warfarine ou acénocoumarol). Pour la fluindione, le métabolisme n'est pas connu. Cependant, l'analogie structurale entre ces différentes substances et certaines interactions médicamenteuses identiques laissent penser que la fluindione pourrait être métabolisée au moins en partie par le CYP2C9. L'activité du CYP2C9 peut varier sous l'influence de facteurs environnementaux (association de médicaments inducteurs ou inhibiteurs), physiopathologiques ou génétiques (polymorphisme génétique). De nombreux polymorphismes ont été décrits et leur fréquence varie selon l'ethnie. L'allèle CYP2C9*1 correspond à la forme sauvage et constitue la séquence de référence. Dans les populations caucasiennes, les deux principaux allèles variants sont (CYP2C9*2 et CYP2C9*3) à l'origine d'une baisse de l'activité enzymatique. De nombreuses études ont montré que les sujets porteurs de ces allèles variants nécessitaient des doses moyennes plus faibles de warfarine ou d'acénocoumarol, plus particulièrement chez les porteurs d'allèles CYP2C9*3. De plus, la présence de cet allèle a été associée à une augmentation du risque hémorragique. Le génotypage des sujets pour le CYP2C9 devrait permettre une meilleure prédiction du risque hémorragique ;
- **VKORC1** : si l'existence de la cible pharmacologique des AVK était établie depuis 1974, ce n'est qu'en 2004, qu'on a connu la séquence du gène VKORC1 (C1). La structure de la sous-unité C1 de la protéine vitamine K époxyde réductase (VKORC1) a pu confirmer le mécanisme d'action des AVK agissant comme inhibiteurs compétitifs de la vitamine K au niveau de la VKORC1. L'identification des mutations dans la séquence codante a permis d'élucider une partie des mécanismes de résistance à la warfarine. Les variations génétiques de VKORC1 peuvent conduire, selon leur nature et leur localisation sur le gène, soit à de rares cas de résistance, soit plus fréquemment à une hypersensibilité aux AVK et donc à un surdosage et des événements hémorragiques ;
- **effet cumulé des polymorphismes de CYP2C9 et de VKORC1** : les patients porteurs simultanément des deux

gènes mutés ont des doses d'AVK à l'équilibre plus faibles que les porteurs de zéro ou un gène muté. De nombreux auteurs ont montré que les patients porteurs d'au moins un allèle muté de CYP2C9 et de VKORC1 étaient plus exposés à un risque de surdosage, à un délai plus long pour la stabilisation du traitement et/ou à un risque accru de saignement.

Enfin, une étude récente a étudié l'impact de 1200 *single nucleotide polymorphisms* (SNP) sur la réponse à la warfarine. En dehors des polymorphismes déjà connus (CYP2C9 et VKORC1), un SNP non encore corrélé à la réponse aux AVK a été significativement associé à la variabilité inter-individuelle dans la dose d'équilibre. Ce polymorphisme concerne le gène codant pour le CYP4F2. Une mutation dans le gène codant pour CYP4F2 entraîne une diminution de l'activité de cette enzyme qui réalise une moindre hydroxylation de la vitamine K. Une plus grande quantité de vitamine K étant alors disponible, une plus grande quantité d'AVK sera nécessaire pour inhiber le cycle de la vitamine K. Les porteurs d'allèles mutés ont alors besoin d'augmenter des doses de warfarine.

De nombreux auteurs ont cherché à développer des modèles de prédiction afin de déterminer la dose nécessaire à chaque patient en prenant en compte les facteurs cliniques (sexe, âge, indication, médicaments associés...) et génétiques. Ceci permettrait de diminuer le risque hémorragique essentiellement en phase d'instauration du traitement AVK [1–3].

Effets indésirables

Saignements, hémorragies et thromboses

La bonne équilibration des AVK doit permettre d'éviter deux principaux effets indésirables (EI) : inefficacité (pour des doses insuffisantes, avec un risque de thrombose) et hémorragies (pour des doses trop élevées). Nous insistons sur les saignements [5–7]. Ils représentent depuis de longues années la première cause d'hospitalisation pour EI médicamenteux en France (soit entre 15 000 et 20 000 hospitalisations chaque année). Ils peuvent concerner tous les territoires : tube digestif (méléna, hémorragies digestives...), système nerveux central (hémorragies cérébrales, hématome intracérébral...), articulations, organes génitaux, muscles (psoas...), œil. Il peut s'agir encore d'épistaxis, gingivorragies, hématomes de la paroi ou sous-cutanés... Ces EI peuvent mettre en jeu le pronostic vital si le saignement persiste ou n'est pas antagonisé par la vitamine K. Les saignements peuvent apparaître même si l'INR est dans des valeurs normales. Ils peuvent être provoqués (plutôt quand l'INR est adapté) ou d'apparition spontanée (surtout quand l'INR est augmenté). En cas de saignement sous AVK, il convient toujours de rechercher une cause locale favorisante (anévrisme, lésion sous-jacente, ulcère...).

La fréquence de ces accidents s'explique par la grande difficulté de l'équilibration des patients sous AVK en raison des divers facteurs (physiologiques, diététiques, génétiques ou médicamenteux). Ainsi, la mise en place d'un traitement par les AVK nécessite une explication complète de leur balance bénéfice/risque au patient, dont il faudra s'assurer

à la fois de la bonne compréhension et aussi de l'adhérence au traitement. L'éducation thérapeutique trouve ici tout son intérêt.

En cas de surdosage, on doit distinguer deux situations différentes :

- surdosage asymptomatique ou hémorragie non grave :
 - si la cible est un INR entre 2 et 3 :
 - INR < 4 : on s'abstient de toute intervention (pas de saut de prise, pas de vitamine K),
 - INR entre 4 et 6 : on saute une prise sans donner de vitamine K,
 - INR entre 6 et 10 : on arrête l'AVK et on administre 2 mg de vitamine K par voie orale,
 - INR ≥ 10 : on administre 5 mg de vitamine K par voie orale;
 - si la cible est un INR entre 2,5 et 3,5 ou 3 et 4,5 :
 - INR < 6 : on s'abstient de toute intervention (pas de saut de prise, pas de vitamine K),
 - INR compris entre 6 et 10 : on arrête l'AVK et, après avis spécialisé, on discute de l'administration de 2 mg de vitamine K par voie orale,
 - INR ≥ 10 : un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation urgente sont recommandés;
- hémorragie grave : il convient, en dehors du traitement symptomatique du saignement (chirurgie ou autre acte local), d'administrer en urgence un concentré de complexes prothrombiniques (CCP) en association à 10 mg de vitamine K par voie orale si possible, sous surveillance répétée de l'INR, tout en sachant qu'il est possible de répéter les administrations selon la valeur de l'INR (pour la vitamine K, toutes les 12 h). Une hémorragie grave est définie par l'abondance du saignement (retentissement hémodynamique), une localisation pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou fonctionnel, l'absence de contrôle par des moyens usuels ou la nécessité d'une transfusion ou d'un geste hémostatique en milieu hospitalier [8].

Accidents immuno-allergiques

Ils sont plus fréquents et plus importants avec les indanediones (1 à 3 % des patients traités) qu'avec les coumariniques : les coumariniques (warfarine et acénocoumarol) peuvent provoquer des éruptions cutanées allergiques à type d'urticaire et de prurit, réversibles à l'arrêt. De très rares cas de vascularites et d'atteintes hépatiques bénignes ont également été décrits.

La fluindione peu induire des états d'hypersensibilité humorale ou cellulaire associant :

- œdème local, œdème de Quincke, prurit, urticaire, cytopénie par atteinte périphérique ou médullaire (leucopénie, voire agranulocytose, thrombopénie, exceptionnellement pancytopénie);
- insuffisance rénale par néphrite tubulo-interstitielle ou par atteinte glomérulaire secondaire à une vascularite allergique. Plusieurs cas d'aggravation d'insuffisance rénale préexistante ont été rapportés. Une altération de la fonction rénale survenant en début d'exposition nécessite d'envisager le rôle de la fluindione et d'évoquer le diagnostic d'une atteinte rénale d'origine immuno-allergique. Si celui-ci est confirmé, le médicament doit être

absolument interrompu et une corticothérapie proposée. La gravité des atteintes rénales sous fluindione résulte dans leur diagnostic souvent tardif et de l'absence fréquente de récupération complète de la fonction rénale;

- augmentation des transaminases (alanine aminotransférase [ALAT] et aspartate aminotransférase [ASAT]) et phosphatases alcalines voire hépatites mixtes ou cholestatiques, le plus souvent bénignes;
- rarement vascularite cutanée volontiers très purpurique, stomatite.

Ces manifestations immuno-allergiques non dose-dépendante sont plus rares que les manifestations hémorragiques. Elles imposent l'arrêt définitif du médicament, qui est en général (mais pas toujours) suivi d'une guérison sans séquelle. L'arrêt de l'indanedione s'impose et il est contre-indiqué de réadministrer une autre indanedione, en raison de réactions croisées [5–7].

Effets indésirables cutanés

Il peut s'agir d'eczéma, d'éruption maculo-papuleuse, desquamante, vésiculo-bulleuse, pustuleuse, de fièvre ou d'hypereosinophilie pouvant être isolées et faisant craindre un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) syndrome. Ces DRESS sous fluindione sont souvent associés à une atteinte rénale qui peut laisser des séquelles.

De très rares cas de nécrose cutanée localisée (0,01 %), peut-être en rapport avec un déficit congénital en protéine C ou en son co-facteur (la protéine S), ont été rapportés sous AVK. Des nécroses cutanées peuvent aussi survenir quand les AVK sont réintroduits trop précocement après la survenue d'une thrombopénie immuno-allergique à l'héparine [5–7].

Autres effets indésirables

Beaucoup plus rarement, on peut observer des diarrhées, voire des arthralgies ou encore une alopecie. La vitamine K est impliquée dans le métabolisme osseux (puisqu'elle stimule la synthèse d'ostéocalcine). Le déficit en vitamine K s'associe à un risque accru d'ostéoporose ou de fractures. Ce risque reste discuté et les études actuellement disponibles sont contradictoires.

Il convient de rappeler que tout effet indésirable « grave » doit être obligatoirement déclaré à son centre régional de pharmacovigilance (même s'il est déjà connu).

Interactions médicamenteuses

On considère habituellement que les interactions médicamenteuses sont communes à tous les AVK, sans que ceci soit formellement démontré, notamment pour les interactions pharmacocinétiques [7, 9, 10]. La référence reste la warfarine, anticoagulant le plus utilisé dans le monde et le mieux évalué. Si un autre médicament doit être arrêté, modifié ou introduit, il est recommandé de contrôler l'INR 3 jours après chaque modification.

Les nombreuses interactions des AVK peuvent être classées en fonction de leur mécanisme : pharmacodyna-

Tableau 27.2 Principaux médicaments interagissant avec les AVK (liste non exhaustive).

Médicaments augmentant l'effet anticoagulant des AVK	Médicaments diminuant l'effet anticoagulant des ACK
– Tramadol – AINS dont célécoxib – IRS (et IRSNA) antidépresseurs – Acide valproïque – Antiparkinsoniens : ropinirole, entacapone – Hypolipidémiants : statines, fibrates, ézétimibe – Antibactériens : quinolones dont fluoroquinolones, sulfamides, certaines céphalosporines, macrolides sauf spiramycine, cyclines – Isoniazide – Antifongiques azolés – Antiparasitaires nitro-imidazolés – Interférons alpha et bêta – Sulfamides antibactériens et exénatide – Hormones thyroïdiennes – Anticancéreux cytotoxiques – Hormones et antihormones sexuelles – Certaines plantes : ail, ginkgo biloba, ginseng, baies de goji, jus de pamplemousse – Corticoïdes – Antirétroviraux – Œstrogestatifs – Alcool	– Inducteurs enzymatiques : anti-épileptiques (barbituriques, primidone, phénytoïne, carbamazépine et dérivés), rifampicine, certains antirétroviraux, bosentan, millepertuis – Colestyramine, sucralfate – Vitamine K – Corticoïdes – Antirétroviraux – Œstrogestatifs – Alcool

mique ou pharmacocinétique, même si certaines interactions restent mal comprises. De multiples interactions ont été décrites *in vitro* ou encore publiées. Nous avons restreint le [tableau 27.2](#) aux principales interactions validées cliniquement.

Certains points méritent d'être précisés afin de compléter ce tableau :

- les AVK interfèrent avec tous les autres médicaments modifiant la coagulation. Le risque hémorragique est évidemment majoré avec les autres anticoagulants et les antiplaquettaires. Il l'est aussi avec d'autres médicaments moins connus pour leur potentialité d'augmenter les saignements : certaines prostaglandines (époprostérol, iloprost, tréprosténil qui possèdent un effet antiplaquettaire), les dextranes, l'acide valproïque (qui diminue le fibrinogène, allonge le temps de saignement, inhibe l'agrégation plaquettaire et peut entraîner une thrombopénie dose-dépendante)... Dans cette liste, une place particulière doit être faite aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS, chef de file fluoxétine) ou de la noradrénaline (IRSNA : venlafaxine, duloxétine ou milnacipram) qui majorent le risque de saignement, notamment digestif, en cas d'association. À l'inverse, certains médicaments majorent le risque de thrombose : contraceptifs hormonaux et traitement hormonal substitutif de la ménopause, anticancéreux cytotoxiques, époétines, strontium, neuroleptiques, acide tranexamique... ;
- l'acide acétylsalicylique est contre-indiqué avec les AVK pour les doses anti-inflammatoires (≥ 1 g/prise ou ≥ 3 g/j). Il en est de même pour les doses antalgiques (≥ 500 mg/prise ou > 3 g/j) en cas d'antécédent hémorragique, digestif en particulier. En l'absence d'antécédent d'ulcère digestif, l'aspirine est déconseillée pour des doses supérieures ou égales à 500 mg par prise ou supérieures à 3 g par jour, ou encore, en cas d'antécédent d'ulcère, aux doses anti-agrégantes (de 50 à 375 mg/j) ;

- les AINS (y compris les coxibs) sont déconseillés et ne seront utilisés qu'en cas de force majeure avec une grande réticence, et pour une durée maximale de 5 jours, en raison de la majoration de l'INR et du risque de saignement. S'il faut absolument associer un AINS, une surveillance clinique et biologique très rapprochée s'impose ;
- les AVK, métabolisés par le foie par plusieurs iso-enzymes du cytochrome P450, sont sensibles aux médicaments inducteurs de ces iso-enzymes : barbituriques, carbamazépine, griséofulvine, primidone, rifampicine et aussi le millepertuis, utilisé comme antidépresseur, dont l'association aux AVK doit être formellement proscrite (interroger les patients car ce produit peut s'utiliser en automédication) ;
- puisque les AVK sont métabolisés par le CYP2C9, leurs effets seront majorés par les inhibiteurs de ce CYP2C9. Les principaux sont les antifongiques azolés (fluconazole et dérivés), les antidépresseurs IRS (fluoxétine, fluvoxamine), l'antiparkinsonien entacapone, le clopidogrel, certains antirétroviraux... ;
- quelques observations ont évoqué un risque hémorragique supplémentaire en cas d'association avec de fortes doses de paracétamol (4 g/j pendant au moins 4 jours). Pour ces doses, il convient de surveiller l'INR sous paracétamol et lors de l'arrêt. Il n'en reste pas moins que le paracétamol demeure l'antalgique de premier choix chez les patients traités par AVK ;
- on discute aussi beaucoup des interactions avec les antibiotiques, sans qu'il soit possible de faire réellement la part entre la pathologie infectieuse, le patient et le médicament. On sera cependant tout particulièrement prudent, en surveillant l'INR, avec les familles suivantes : fluoroquinolones, macrolides, cyclines, cotrimoxazole et certaines céphalosporines. L'association amoxicilline + acide clavulanique semble également majorer l'INR ;

- les interactions avec les anticancéreux sont complexes et multiples. La prescription des AVK est fréquente chez ces patients à risque thrombotique élevé. Il conviendra donc d'être particulièrement prudent, en s'aidant, comme toujours, d'une surveillance étroite de l'INR;
- de très nombreux autres médicaments ont été décrits comme majorant l'effet des AVK : corticoïdes, hormones ou antihormones sexuelles, hypolipémiants (fibrates, statines), antigoutteux allopurinol... On a suggéré un danger de l'association AVK + tramadol, sans doute en raison des propriétés IRS de cet antalgique opiacé;
- en pratique, afin de prévenir les hémorragies ou le risque de thromboses, il convient de :
 - être extrêmement économe en matière de coprescriptions médicamenteuses avec les AVK. Il faut réévaluer l'intérêt des médicaments associés aux AVK,
 - consulter, au moindre doute, les résumés des caractéristiques des médicaments sur le site Internet¹ de l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) et/ou interroger son centre régional de pharmacovigilance (CRPV),
 - mettre en place une surveillance clinique et biologique, étroite et régulière lors de chaque changement de posologie notamment.

Indications

Les AVK sont indiqués dans le traitement préventif de la thrombose ou de l'embolie pulmonaire en cas de cardiopathies emboligènes (fibrillation atriale, flutter, tachycardie atriale, valvulopathies ou prothèses mitrales), d'infarctus du myocarde. Ils sont également indiqués dans le traitement curatif des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires.

Les AVK, médicaments à marge thérapeutique étroite, nécessitent un monitoring biologique pour prévenir les sous-dosages et les surdosages. La surveillance se fait grâce au temps de Quick (TQ) exprimé en *international normalised ratio* (INR). Le TQ est sensible à l'abaissement de trois facteurs vitamine K-dépendants : II, VII et X. L'INR égale le rapport du TQ du patient à celui du témoin élevé à la puissance ISI (index de sensibilité international). Chez un sujet normal, en absence d'AVK, l'INR est égal à 1. Dans la majorité des indications, l'INR ciblé est entre 2 et 3. Pour les indications de prévention thrombo-embolique pour valvulopathie mitrale, prothèse valvulaire, l'INR cible varie de 3 à 4,5 [11].

Contre-indications

Elles sont relativement peu nombreuses. Elles sont dominées, comme discuté plus haut, par les associations à certains médicaments : aspirine, miconazole (quelle que soit la voie d'administration), millepertuis. Il s'agit aussi des antécédents d'hypersensibilité aux AVK ou d'insuffisance hépatique sévère.

- Femme enceinte : comme les AVK franchissent la barrière placentaire, ils peuvent agir sur le fœtus. Dans près de 10 % des cas, ils déterminent un syndrome typique,

associant hypotrophie et hypoplasie nasales, pouvant conduire à une obstruction des voies aériennes supérieures, ponctuation au niveau des épiphyses des os longs et du squelette axial, et, dans certains cas, des anomalies du système nerveux central avec retard mental. Au dernier trimestre, ils diminuent les facteurs fœtaux vitamine K-dépendants, pouvant engendrer des hémorragies du nouveau-né. Ainsi, les femmes en âge de procréer et recevant des AVK doivent obligatoirement recevoir une contraception. On utilisera l'héparine comme anticoagulant de choix au cours de la grossesse. En cas de grossesse chez une femme porteuse de prothèse valvulaire mécanique, une concertation multidisciplinaire s'impose.

- Allaitement : la warfarine passe en très faible quantité dans le lait maternel. Ainsi, l'allaitement est possible avec la warfarine. Ce n'est pas le cas pour la fluindione. Cependant, quand l'allaitement est exclusif, une supplémentation en vitamine K est recommandée.

En pratique

L'évaluation de l'indication des AVK doit tenir compte du contexte médico-social, de l'âge et des fonctions cognitives du patient, en raison de leur marge thérapeutique étroite. L'INR « cible » est la valeur d'INR à atteindre pour obtenir un traitement équilibré :

- la zone thérapeutique se situe pour la plupart des indications entre 2 et 3 ;
- elle peut être plus élevée chez certains patients porteurs de prothèses mécaniques.

L'INR doit être réalisé au minimum une fois par mois (plus fréquemment en début de traitement et à chaque fois que l'on peut craindre sa modification).

La réévaluation régulière du bénéfice/risque est indispensable tout au long du traitement par AVK. La prise en charge d'un patient sous AVK nécessite une véritable coordination des soins. Le patient et/ou son entourage doivent comprendre la nécessité de :

- prendre le traitement sans oublier, tous les jours à la même heure ;
- effectuer régulièrement une prise de sang pour mesurer l'INR ;
- connaître les situations exposant à un déséquilibre du traitement et les signes évocateurs de surdosage.

Un carnet d'information et de suivi doit être remis au patient. Une véritable éducation thérapeutique doit être mise en place.

Comment instaurer un traitement par antivitamine K ?

La dose initiale doit être aussi proche que possible de la dose d'équilibre et dépend de la spécialité AVK utilisée. Elle doit être adaptée en fonction des résultats biologiques. L'effet anticoagulant de la warfarine s'installe 8 à 12 h après le début du médicament. Si l'AVK se fait en une seule prise quotidienne, celle-ci s'effectue de préférence le soir. Il ne faut jamais faire de dose de charge. Chez le sujet âgé, défini comme une personne de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, la dose initiale doit être réduite de moitié afin d'éviter le risque de surdosage.

¹ <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

En relais de l'héparine, les AVK sont généralement instaurés précocement, dès les deux premiers jours de l'héparinothérapie et pendant au minimum 5 jours. Pendant toute la phase de recherche de l'INR cible, en raison du temps de latence de l'action anticoagulante des AVK, l'héparine est maintenue à dose adaptée. Elle est arrêtée lorsque l'INR est dans la zone thérapeutique recherchée 2 jours consécutifs.

Comment adapter le traitement ?

En début de traitement, des contrôles fréquents de l'INR doivent être réalisés jusqu'à ce que l'INR ait atteint la valeur cible souhaitée. L'ajustement de la posologie des AVK s'effectue par paliers, en contrôlant l'INR tous les 3 jours jusqu'à stabilisation de sa valeur sur deux contrôles successifs :

- si l'INR cible n'est pas atteint, la posologie d'AVK doit être ajustée. Le premier contrôle de l'INR doit être fait 3 jours après la modification de posologie et les contrôles suivants à nouveau réalisés tous les 3 jours, jusqu'à obtention de l'INR cible ;
- quand l'INR cible est atteint et stabilisé, la posologie d'AVK doit être maintenue. Les contrôles de l'INR sont progressivement espacés en quelques semaines jusqu'à un intervalle maximal d'un mois.

Références

- [1] Fareed J, Thethi I, Hoppensteadt D. Old versus new oral anticoagulants : focus on pharmacology. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2012 ; 52 : 79–99.
- [2] Weitz JI. Blood coagulation and anticoagulant, fibrinolytic, and antiplatelet drugs. In : Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors. 12th ed. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1 vol. New York : McGraw-Hill ; 2011. p. 848–76.
- [3] Moreau C, Siguret V, Lorient M. Antivitamines K : pharmacologie et pharmacogénétique. In : Biologie clinique. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)*, 9 ; 2011. 90-20-0018.
- [4] Simonnet V, Cambus JP, Léger P, et al. Antivitamines K : utilisation pratique. In : Hématologie. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)*, 2003. p. 10, 13-012-D-50.
- [5] Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. En ligne : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Les-anticoagulants/Les-anticoagulants-en-France-Etat-des-lieux-en-2014-et-recommandations-de-surveillance/(offset)/0)
- [6] Pineo GF, Hull RD. Adverse effects of coumarin anticoagulants. *Drug Saf* 1993 ; 9 : 263–71.
- [7] Boudal P, Sommet A, Bagheri H, et al. Bleedings induced by oral anticoagulants : a study of adverse drug reactions reported to Midi-Pyrénées Pharmacovigilance Centre between 2003 and 2006. *Thérapie* 2010 ; 65 : 567–9.
- [8] HAS. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamine K en ville et milieu hospitalier. HAS ; 2008. En ligne, http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_687295/fr/surdosage-en-avk-situations-a-risque-et-accidents-hemorragiques-synthese-des-recommandations.
- [9] Freedman MD, Olatidoye AG. Clinically significant drug interactions with the oral anticoagulants. *Drug Saf* 1994 ; 10 : 381–94.
- [10] Harder S, Thürmann P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996 ; 30 : 416–44.
- [11] Harrington R, Ansell J. Risk-benefit assessment of anticoagulant therapy. *Drug Saf* 1991 ; 6 : 54–69.

Anticoagulants oraux directs

P. Sié

PLAN DU CHAPITRE

Pharmacologie des anticoagulants oraux directs.....	251	Utilisation d'un anticoagulant oral direct en pratique quotidienne.....	254
Essais des anticoagulants oraux directs dans la maladie thrombo-embolique veineuse.....	252	Conclusions et perspectives.....	256

Les nouveaux anticoagulants oraux, plus justement appelés anticoagulants oraux directs (AOD) par référence à leur mécanisme d'action, sont des molécules qui inhibent spécifiquement une enzyme cible de la coagulation, thrombine (IIa) ou facteur Xa. Le seul représentant actuellement commercialisé de la première catégorie (« gatrans ») est le dabigatran étxilate (Pradaxa®), alors que plusieurs anti-Xa (« xabans ») sont ou seront prochainement disponibles : rivaroxaban (Xarelto®), apixaban (Eliquis®), edoxaban (Lixiana®), d'autres encore étant en phase avancée de développement. À l'heure de rédaction de cette revue, seul le rivaroxaban a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'indication du traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV).

Après une brève présentation de la pharmacologie des AOD, les résultats des essais conduits dans le traitement de la MTEV seront présentés, avant d'envisager les questions pratiques pour l'utilisation de ces médicaments dans cette indication.

Pharmacologie des anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (AOD) se distinguent des antivitamines K (AVK) par la plupart de leurs propriétés pharmacologiques [1]. Bien qu'ils soient différents entre eux, ils partagent des caractéristiques pharmacocinétiques voisines, résumées dans le [tableau 28.1](#), à savoir un délai d'action rapide et une demi-vie d'élimination assez courte (8 à 16 h), suivant une combinaison de voies métaboliques en proportions variables : inactivation par des cytochromes P450, transport par les protéines d'efflux (P-glycoprotéine), élimination sous forme active par le rein.

Il résulte de ces caractéristiques voisines que les AOD ont été développés sur la base d'une administration mono- ou biquotidienne, et qu'ils partagent sensiblement les mêmes interférences médicamenteuses majeures et des contre-indications ou précautions d'emploi tenant compte de la fonction rénale.

Tableau 28.1 Principales caractéristiques pharmacologiques des AOD.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Enzyme cible	IIa	Xa	Xa	Xa
Drogue/prodrogue	Prodrogue	Drogue	Drogue	Drogue
Biodisponibilité et effet du repas	6 % Pas d'effet repas	100 % à 10 mg, prise lors d'un repas	50 % Pas d'effet repas	60 % Pas d'effet repas
Pic plasmatique	1,5–2 h	2–4 h	3–4 h	1–2 h
Demi-vie, élimination	12–17 h	5–9 h, 11–13 h chez le sujet âgé	8–15 h	9–10 h
Liaison aux protéines	35 %, dialysable	> 90 %	87 %	40–59 %
Élimination rénale	80 %	33 %	25 %	35–39 %
Voies métaboliques	Estérase (activation) P-gp (élimination)	Cyp3A4 P-gp	Cyp3A4 P-gp	Cyp3A4 P-gp

Tableau 28.2 Pharmacocinétique/
pharmacodynamie des AOD.

	Dabigatran 150 mg, 2 fois/j	Rivaroxaban 20 mg, 1 fois/j	Apixaban 5 mg, 2 fois/j
A. Concentrations plasmatiques (ng/mL) observées dans les populations cibles			
Essai source	RELY	EINSTEIN-DVT	Phase 2 prothèse totale de genou
Cmax (pic plasmatique)	175 (117–275) ^(a)	290 (22–535) ^(b)	Non disponible
Cmin (résiduel) à 12 h	91 (61–143) ^(a)	32 (6–239) ^(b) à 24 h	107 (57–203) ^(c) à 12 h
B. Concentrations plasmatiques (ng/mL) nécessaires pour un doublement du temps de Quick ou du TCA			
Temps de Quick	170–240	66–258	> 1000
TCA	80–120	200–400	> 1000

^(a) Moyenne (25–75^e percentile).
^(b) Moyenne (5–95^e percentile).
^(c) Moyenne géométrique (10–90^e percentile).

Le mécanisme d'action direct des AOD implique que leurs effets pharmacodynamiques sont proportionnels à leur concentration plasmatique qui oscille entre une concentration maximale (Cmax) 2 à 3 h après la prise orale et une concentration minimale résiduelle (Cmin) juste avant la prise suivante (tableau 28.2 : A, données non disponibles pour l'edoxaban dans les populations cibles). La variabilité interindividuelle dans les populations des essais est élevée [2] du fait de facteurs intrinsèques (âge, poids, sexe, fonctions hépatique et rénale) et extrinsèques (comédications et xéno-biotiques), mais la marge thérapeutique de ces médicaments est telle que l'adaptation des posologies n'est pas réalisée sur la base des concentrations circulantes du médicament.

Les AOD influencent les tests de coagulation courants (temps de Quick/INR; temps de céphaline avec activateur ou TCA) à des degrés variables suivant la molécule (tableau 28.2 : B) [3–5]. En particulier, aux concentrations pharmacologiques usuelles, l'apixaban ne prolonge ni le temps de Quick ni le TCA [5]. L'effet dépend en outre du réactif utilisé par le laboratoire. Contrairement à l'effet des AVK, la conversion du temps de Quick en INR accroît la différence suivant les réactifs. Ainsi, les tests d'hémostase courants, en particulier l'INR, ne doivent pas être utilisés pour surveiller les traitements par un AOD.

Il existe des antidotes spécifiques du dabigatran [6] et des xabans [7], en début d'essais de phase 3, qui ne seront pas disponibles avant 2 ou 3 ans. Les médicaments procoagulants, concentrés de complexe prothrombinique non activés (Octaplex®, Kanokad®, Confidex®) ou activés (FEIBA®) corrigent partiellement *in vivo* et *in vitro* les effets anticoagulants des AOD administrés aux doses thérapeutiques à des volontaires sains [8, 9]. Sur cette base et une expérience clinique anecdotique, ces médicaments sont proposés pour la prise en charge de certaines hémorragies graves, mais avec un rapport bénéfice/risque incertain.

Essais des anticoagulants oraux directs dans la maladie thrombo-embolique veineuse

Essais randomisés de phase initiale

Six essais randomisés regroupant plus de 27 000 patients ont été conduits avec les quatre AOD de cette revue [10–15]. Les deux essais de dabigatran (RE-COVER et RE-COVER II) peuvent être rassemblés pour l'analyse des résultats [11]. Les essais de rivaroxaban (EINSTEIN) conduits avec la même méthodologie ont distingué les patients avec une présentation initiale de thrombose veineuse profonde (TVP) isolée ou d'embolie pulmonaire (EP) avec ou sans thrombose veineuse, mais une analyse combinée a été ensuite publiée [16]. Dans l'essai d'edoxaban (HOKUSAI-VTE), les deux types d'événements index sont présentés séparément [15].

Conception des essais

Les essais de traitement des AOD dans le traitement de la MTEV ont été conduits dans un plan de non-infériorité au traitement comparateur, suivant des stratégies différentes (tableau 28.3). En particulier, la phase d'attaque du traitement a consisté en une approche standard avec une héparine, pour les essais dabigatran et edoxaban, ou un traitement par l'AOD à dose renforcée pendant 21 jours (rivaroxaban) ou 7 jours (apixaban). Il est intéressant de constater que le contrôle du traitement AVK était uniformément médiocre dans tous les essais (temps passé en zone thérapeutique [*time therapeutic range* ou TTR] toujours inférieur à 65 %). En revanche, les critères d'inclusion et d'exclusion des patients étant assez similaires, les caractéristiques des patients sont très voisines : majorité d'hommes, d'âge moyen 55–60 ans, pour la plupart sans insuffisance rénale (clairance de la créatinine > 50 mL/min), événements le plus souvent idiopathiques, 20 % étaient des récidives. On note la rareté des cancers actifs (< 10 %), ces patients étant exclus pour bénéficier du traitement prolongé par HBPM. Les patients âgés (> 75 ans) étaient très minoritaires. Environ 20 % des patients pesaient plus de 100 kg.

Les résultats ont été analysés en intention de traiter pour le critère d'efficacité, avec une durée d'observation différente selon les études, et per traitement pour les critères de sécurité. Ils sont exprimés selon le modèle de Cox (*hazard ratio* ou HR) en tenant compte de l'événement index (TVP/EP) et de la présence d'un cancer actif.

Résultats

Le tableau 28.4 présente les résultats relatifs au critère primaire d'efficacité et de sécurité (saignements majeurs définis selon l'*International Society of Thrombosis and Haemostasis* [ISTH] et combinaison des saignements majeurs et non majeurs cliniquement pertinents). Le critère primaire d'efficacité est un critère composite incluant toute récurrence symptomatique thrombo-embolique et une mort par embolie pulmonaire. Tous les essais concluent à la non-infériorité de la stratégie incluant l'AOD comparée au traitement de référence. Le critère combiné de sécurité était favorable à dabigatran, apixaban, edoxaban et rivaroxaban sur l'analyse groupée des deux études. Comme attendu, la majorité des

Tableau 28.3 Essais randomisés des AOD dans le traitement de la MTEV.

Méthodologie des essais et caractéristiques des patients à l'inclusion.

	Dabigatran RE-COVER (R + R-II)	Rivaroxaban EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE	Apixaban AMPLIFY	Edoxaban HOKUSAI
Patients sous AOD (n)	1273 (R), 1279 (R-II)	1731 (DVT), 2419 (PE)	2691	4118
Type	Aveugle	Ouvert	Aveugle	Aveugle
Initiation^(a)	Héparine min 5 j	15 mg 2 fois/j, 21 j	10 mg 2 fois/j, 7 j	Héparine min 5 j
Entretien^(b)	150 mg 2 fois/j	20 mg 2 fois/j	5 mg 2 fois/j	60 mg 1 fois/j
Durée du traitement	Pré-spécifiée 6 mois	Pré-spécifiée 3, 6 ou 12 mois	Pré-spécifiée 6 mois	Flexible 3 à 12 mois
TTR^(c) (AVK) %	60 (R), 57 (R-II)	58 (DVT), 63 (PE)	61	64
Durée d'observation	6 mois	Fin du traitement	6 mois	12 mois
Âge (mois ± écart type)	55 ± 15 (R) 54 ± 16 (R-II)	56 ± 16 (DVT) 58 ± 16 (PE)	57 ± 16	56 ± 16
Sexe M %	57 (R), 61 (R-II)	57 (DVT), 54 (PE)	58	57
Événement index % : – TVP – EP – TVP + EP	69 (R), 69 (R-II) 21 (R), 23 (R-II) 9 (R), 8 (R-II)	99 (DVT) 75 (PE) 25 (PE)	65 25 9,5	60 30 10
Antécédent MTEV (%)	26 (R), 19 (R-II)	19 (DVT), 19 (PE)	17	19
Idiopathique (%)	NR	61 (DVT), 65 (PE)	90	66
Cancer actif (%)	5 (R), 3,9 (R-II)	6,8 (DVT), 4,7 (PE)	2,5	9,2

DVT : thrombose veineuse profonde; PE : embolie pulmonaire; NR : non rapporté.

^(a) Toutes les études autorisaient l'héparine avant la randomisation pendant 48 à 72 h et l'héparinothérapie a été poursuivie jusqu'à l'obtention de l'INR thérapeutique dans le bras AVK.^(b) La dose d'entretien était réduite dans certaines populations pré-spécifiées de patients : edoxaban 30 mg 1 fois/j si insuffisance rénale modérée (Cl créatinine 30–50 mL/min, poids < 60 kg ou prise d'un inhibiteur puissant de P-gp).^(c) TTR % du temps passé en zone thérapeutique dans le groupe comparateur AVK.

Tableau 28.4 Résultats des essais randomisés des AOD dans le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse et les études d'extension*.

	Critère primaire combiné	Saignement majeur	Saignements majeurs et cliniquement pertinents
RE-COVER dabigatran	1,10 (0,85–1,84)	0,82 (0,45–1,48)	0,63 (0,47–0,84)
RE-COVER II dabigatran	1,08 (0,64–1,80)	0,69 (0,36–1,32)	0,62 (0,45–0,84)
EINSTEIN-DVT rivaroxaban	0,68 (0,44–1,04)	0,65 (0,33–1,30)	0,97 (0,76–1,22)
EINSTEIN-PE rivaroxaban	1,12 (0,75–1,68)	0,49 (0,31–0,79)	0,90 (0,76–1,07)
AMPLIFY apixaban	0,84 (0,60–1,18)	0,30 (0,17–0,55)	0,44 (0,36–0,55)
HOKUSAI-VTE edoxaban	0,89 (0,70–1,13)	0,84 (0,59–1,21)	0,81 (0,71–0,94)
RE-SONATE dabigatran	0,08 (0,02–0,25)	NC n = 2 <i>versus</i> 0	2,92 (1,52–5,60)
EINSTEIN-EXT rivaroxaban	0,18 (0,09–0,39)	NC n = 4 <i>versus</i> 0	5,19 (2,30–11,7)
AMPLIFY EXT apixaban 5 mg bid	0,36 (0,25–0,53)	0,25 (0,03–2,24)	1,62 (0,96–2,73)
AMPLIFY EXT apixaban 2,5 mg bid	0,33 (0,22–0,48)	0,49 (0,09–2,64)	1,20 (0,69–2,10)

NC = non calculé, pas d'événement dans le groupe placebo.

* Les résultats sont rapportés en HR (IC95 %), comparé au traitement standard (AVK ± héparine en début de traitement) ou placebo pour les études d'extension. Les différences significatives sont indiquées en gras.

événements (récidives et saignements) sont survenus dans le premier mois de traitement, tant dans le bras AOD que le traitement standard. La majorité des saignements étaient de siège gastro-intestinal.

Le nombre d'événements dans chaque essai étant faible les analyses en sous-groupes présélectionnés manquent de puissance. L'analyse combinée des essais EINSTEIN [16] ne met pas évidence de différence d'efficacité entre les patients « fragiles » (âge > 75 ans, clairance de la créatinine < 50 mL/min ou poids < 50 kg, $n = 1573$ soit 19 % de l'effectif total des deux études) et les patients « non fragiles ». Elle indique en revanche un bénéfice significatif dans ce groupe « fragile » en termes de sécurité par comparaison à la warfarine pour les saignements majeurs (HR : 0,37 ; IC95 % : 0,13–0,54), qui n'apparaît pas chez les patients « non fragiles » (HR : 0,80 ; IC95 % : 0,49–1,29).

Méta-analyses et comparaisons indirectes des essais randomisés

Une méta-analyse des cinq essais (RE-COVER II non pris en compte) a été publiée [17]. Par comparaison à la warfarine, il existe une tendance non significative à la réduction du risque de récurrence thrombo-embolique (HR : 0,88 ; IC95 % 0,74–1,05), sans tendance à la réduction des EP fatales ou de la mortalité. Le risque relatif de saignement majeur est réduit significativement (HR : 0,60 ; IC95 % : 0,41–0,88) et spécialement celui des saignements dans un organe critique (HR : 0,38 ; IC95 % : 0,23–0,52), avec le même taux de réduction des hémorragies fatales ou des hémorragies intracrâniennes. Cet effet sur les saignements intracrâniens rejoint celui observé dans l'indication des AOD en fibrillation atriale. Les hémorragies non majeures cliniquement pertinentes sont réduites de façon marginale (HR : 0,76 ; IC95 % : 0,58–0,99). La tendance à la réduction des saignements gastro-intestinaux est non significative, mais avec une forte hétérogénéité entre les essais et un défaut de prise en compte de l'edoxaban, pour lequel ce site de saignement n'a pas été rapporté séparément des autres. Cette tendance contraste avec celle observée globalement pour l'ensemble des indications des AOD qui indique une augmentation significative du risque comparé au traitement standard (OR : 1,45 ; IC95 % : 1,07–1,97) [18]. Cette discordance devra être expliquée, mais il convient de rappeler que les patients à haut risque hémorragique ont été exclus des essais. Dans une population moins sélectionnée, ce risque est donc à prendre en considération.

Deux analyses de comparaison indirecte dans le traitement de la MTEV ont été publiées. La première, disponible seulement en résumé [19], qui compare apixaban, dabigatran et rivaroxaban (quatre essais), ne conclut pas à des différences entre le risque de récurrence thrombo-embolique et la mortalité entre les trois AOD, mais le risque de saignements majeurs serait moindre avec l'apixaban comparé au dabigatran. La seconde, publiée intégralement [20], compare les six essais randomisés des quatre AOD. Elle conclut à l'absence de différences en termes de risque de récurrence ou de mortalité, mais le risque de saignement majeur est supérieur avec le dabigatran comparé à l'apixaban (HR : 2,47 ; IC95 % : 1,21–5,07) et avec l'edoxaban comparé à l'apixaban (HR : 27,74 ; IC95 % : 1,40–5,39).

Études d'extension randomisées contre placebo

Les études d'extension du traitement au-delà de la durée présélectionnée ou flexible de l'essai s'adressent aux patients inclus dans les essais pivots pour lesquels le rapport bénéfice/risque de la poursuite des anticoagulants est incertain.

Plusieurs essais randomisés de supériorité contre placebo ont été conduits en prolongation pendant 6 à 12 mois avec la dose pleine (EINSTEIN-Ext, rivaroxaban 20 mg 1 fois/j ; RE-SONATE, dabigatran 150 mg 2 fois/j) [12, 21], ou avec la dose pleine et une dose réduite (AMPLIFY-Ext, apixaban 5 mg 2 fois/j et 2,5 mg 2 fois/j) [22]. Globalement, les résultats indiquent une réduction significative des récurrences thrombo-emboliques sous traitement, au prix d'une majoration du nombre d'hémorragies majeures ou cliniquement pertinentes. Il est intéressant de noter que dans le bras AOD de ces études, à distance de la phase initiale du traitement, le taux de saignement majeur chez ces patients est resté très inférieur à 1 %, alors qu'il est de l'ordre de 5 % chez les patients traités aux mêmes doses pour une fibrillation atriale [23], ce qui illustre la différence de risque de saignement entre les deux populations de patients.

La dose réduite d'apixaban, correspondant à la dose prophylactique utilisée dans la chirurgie orthopédique majeure, est aussi efficace que la dose pleine, pour un risque hémorragique identique au placebo. Suivant ce principe, de nouveaux essais de traitement prolongé à dose prophylactique contre placebo sont initiés. Cependant les résultats encourageants des essais de traitement prolongé par une faible dose d'aspirine [24, 25] suggèrent une alternative aux AOD pour les patients à plus faible risque thrombotique, moins coûteuse et facilement acceptable. Une méta-analyse récente avec comparaison indirecte des essais de traitements de longue durée conduits contre placebo ou simple observation conclut que toute intervention (aspirine, AVK ou AOD) réduit le taux de récurrence thrombo-embolique, que l'aspirine est l'intervention la moins efficace, et que les AVK à la dose standard (INR 2–3) est la plus efficace, mais avec le risque le plus important de saignement majeur [26].

Utilisation d'un anticoagulant oral direct en pratique quotidienne

Le seul AOD actuellement disponible en France pour le traitement de la MTEV est le rivaroxaban (le dabigatran vient d'être enregistré dans cette indication par la *Food and Drug Administration* ou FDA). L'indication du traitement des TVP symptomatiques à la phase aiguë et la prévention secondaire des récurrences thrombo-emboliques ont été étendues au traitement de l'EP suite aux résultats de l'essai EINSTEIN-PE. Un article pratique sur l'utilisation du rivaroxaban dans cette indication a été publié en 2012 [27]. Il fait le point sur les indications, les schémas thérapeutiques, les contre-indications, les interactions médicamenteuses et la gestion des actes invasifs programmés. Les points clés sont rappelés ici brièvement.

Tests de laboratoire

Le traitement par rivaroxaban ne se surveille pas par un test d'hémostase, mais il existe un effet proportionnel à la

concentration sur les temps de coagulation standard (TCA ; temps de Quick/INR), effet mesurable aux concentrations pharmacologiques usuelles [4].

Le rivaroxaban interfère avec la plupart des tests d'hémostase du bilan de thrombophilie (faux positifs d'anticogulants lupiques, surestimation des taux de protéine C, S et d'antithrombine pouvant masquer un déficit), mais pas avec les tests immunologiques (antiphospholipides) ou génétiques (polymorphismes des facteurs V et II). Dans les rares cas où cette recherche doit être réalisée, si une fenêtre thérapeutique de 48 à 72 h n'est pas possible, le biologiste peut mettre en œuvre des méthodes qui minimisent cette interférence.

Eu égard à la fréquence des saignements gastro-intestinaux induits par le rivaroxaban, la recherche d'un saignement digestif occulte et un contrôle de l'hémogramme dans le mois suivant le début du traitement sont proposés par certains. Toute situation pouvant altérer la fonction rénale doit conduire à une nouvelle estimation de celle-ci (formule de Cockcroft) pour éviter un surdosage.

Réduction de dose

La réduction de dose prévue au protocole à la phase d'entretien (15 mg 1 fois/j au lieu de 20 mg 1 fois/j) est recommandée en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft entre 30 et 50 mL/min), mais ne s'applique pas à la phase initiale des trois premières semaines (15 mg 2 fois/j). Ces données sont issues des études dans la fibrillation atriale mais dans les études sur la MTEV, il n'était pas proposé de réduction de dose.

Interférences médicamenteuses

Le rivaroxaban est métabolisé via le cytochrome CYP3A4 et il est un substrat du transporteur P-glycoprotéine (P-gp). Les médicaments forts inhibiteurs ou inducteurs de ces deux systèmes peuvent entraîner des modifications pharmacocinétiques avec des effets cliniquement significatifs et ne sont pas recommandés en association avec le rivaroxaban et, d'une manière générale, avec les tous les AOD qui partagent à un degré variable ces deux voies métaboliques. Les forts inhibiteurs de CYP3A4 et de P-gp sont les antimycotiques azolés (type kétoconazole), les inhibiteurs de protéase du virus de l'immunodéficience humaine (type ritonavir) et les antibiotiques macrolides (type érythromycine et clarithromycine). Ils augmentent l'exposition à l'AOD et le risque hémorragique. Les inducteurs de ces deux systèmes sont la rifampicine, la carbamazépine, la phénitoïne, le phénobarbital et certaines plantes dont le millepertuis. Il est attendu qu'ils augmentent l'élimination du médicament et donc diminuent son efficacité.

Les médicaments ayant des effets plus modestes sur CYP3A4 et P-gp peuvent modifier l'exposition au rivaroxaban mais sans conséquence clinique. Toutefois, en cas de diminution des fonctions physiologiques (insuffisance rénale, hépatique), ces interférences peuvent être majorées. Les médicaments ayant un effet sur la fonction rénale peuvent aggraver une insuffisance rénale modérée et ainsi augmenter indirectement l'exposition à l'AOD.

Enfin, les médicaments qui ont un effet sur l'hémostase (anti-agrégants plaquettaires et anti-inflammatoires non

stéroïdiens) majorent le risque hémorragique par interférence pharmacodynamique.

Hémorragies majeures ou cliniquement pertinentes

En l'absence d'antidote, les saignements menaçant le pronostic vital ou fonctionnel sans possibilité d'hémostase mécanique bénéficient de l'administration d'un médicament procoagulant (concentrés de complexe prothrombiniques non activés ou activés). Pour les autres saignements majeurs, les mesures usuelles de réanimation et l'hémostase mécanique sont en première ligne, les médicaments procoagulants comportant un risque thrombotique chez ces patients et une efficacité clinique non démontrée. Pour les hémorragies non majeures mais cliniquement pertinentes, la suspension temporaire jusqu'au contrôle du saignement est raisonnable.

Chez les femmes en période d'activité génitale, les saignements gynécologiques, en particulier les ménorragies, peuvent nécessiter des mesures spécifiques. Une contraception efficace, par définition non œstrogénique chez ces patientes, est recommandée. Les AOD sont contre-indiqués en cas de grossesse. Un projet de grossesse impose donc l'arrêt de l'AOD et la reprise des AVK ou HBPM.

Relais

Le passage du rivaroxaban aux AVK est réalisé avec un chevauchement des deux traitements jusqu'à l'obtention d'un INR en zone thérapeutique. En raison de l'influence du rivaroxaban sur l'INR, la mesure de celui-ci se fait sur un échantillon prélevé juste avant la prise du rivaroxaban (interférence faible au taux résiduel). Les relais entre anticoagulants de délai d'action et d'élimination rapides (AOD, héparines) se font sans chevauchement ni espacement des prises. Le passage des AVK aux AOD se fait en interrompant l'AVK et en mesurant l'INR 48 heures après. Le rivaroxaban est introduit si l'INR est inférieur à 2,5 (MTEV) ou inférieur à 3 (fibrillation atriale) selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Actes invasifs

La pharmacocinétique rapide des AOD facilite considérablement la gestion de l'anticoagulation par comparaison aux AVK. En situation programmée, en l'absence de risque additionnel (prise d'aspirine, insuffisance rénale modérée), les actes invasifs à très faible risque hémorragique sont réalisés sans interrompre le traitement mais de préférence à distance de la prise médicamenteuse. Lorsque le risque hémorragique de la procédure est faible, une courte fenêtre thérapeutique encadrant l'acte est recommandée. Pour une minorité d'actes à risque hémorragique très élevé et non facilement contrôlable chirurgicalement, il convient de prendre en compte la large distribution des concentrations du médicament (voir [tableau 28.2 : A](#)) et l'absence d'antidote vrai. Il est préférable d'adopter la même attitude qu'avec les AVK, c'est-à-dire une large fenêtre thérapeutique, le plus souvent sans relais préopératoire par une HBPM qui majore le risque de saignement, sauf en cas de

MTEV récente (<3 mois) ou idiopathique ou récidivante et si le geste ne peut être reporté [28].

Pour les actes non programmés urgents à risque hémorragique, l'administration préventive d'un médicament procoagulant n'est pas recommandée. La mesure du taux plasmatique du rivaroxaban est possible par des techniques analytiques (HPLC/MS) ou des tests spécifiques de mesure d'activité anti-Xa. Cette mesure peut être utile pour la gestion des situations à risque, par exemple le report d'un acte invasif semi-urgent (<72 h) [29].

Conclusions et perspectives

En dépit de notables différences pharmacologiques, les AOD ne se distinguent pas dans leur gestion quotidienne ou au cours de situations critiques. En revanche, la phase d'initiation du traitement est propre à chacun et lorsque plusieurs médicaments seront disponibles dans cette indication, elle sera probablement complexe pour le non-spécialiste.

En termes de prévention de récurrence thrombo-embolique, les AOD ne se distinguent pas entre eux et ne sont pas plus efficaces que les AVK. En terme de sécurité vis-à-vis du risque hémorragique, ils semblent plus hétérogènes sur la base d'une comparaison indirecte qui a ses limites, mais globalement plus sûrs que les AVK. Dans la MTEV, les saignements graves, dans un organe critique, ou fatals ont été rares au cours des essais, ce qui enlève de la précision à l'estimation de cet effet. Il est peu probable que la qualité du traitement par les AVK soit meilleure hors essai clinique, ce qui joue en faveur des AOD. Toutefois, le bénéfice clinique net reste faible et le nombre nécessaire de sujets à traiter pour éviter un saignement grave est élevé à très élevé (150 à > 1 000).

En dehors de patients instables sous AVK en dépit d'une bonne observance, qui correspondent à la priorisation actuelle de l'Agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM), l'identification des patients qui tireraient le plus profit des AOD doit être poursuivie. Les patients « fragiles », dont le risque de saignement sous AVK est majoré, peuvent bénéficier particulièrement des AOD au vu des résultats encourageants des études EINSTEIN. Il n'y a pas d'indications actuellement chez les patients atteints d'un cancer, qui doivent faire l'objet d'essais en comparaison avec le standard actuel de traitement (HBPM sous-cutané pendant 3 à 6 mois). La qualité de vie de ces patients serait réellement améliorée par un AOD. Le critère d'inclusion de toutes les études était une TVP proximale symptomatique, avec ou sans embolie pulmonaire. Les thromboses veineuses distales ou de localisation rare (membre supérieur, cérébrale, splanchnique) ne bénéficient donc pas de l'indication.

Au total, les AOD sont une réelle avancée dans le traitement de la MTEV mais leur place face aux AVK doit être précisée.

Références

- [1] Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation* 2010; 121 : 1523–32.
- [2] Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al, ASPIRE Investigators. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients : the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 : 321–8.
- [3] Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012; 107 : 985–97.
- [4] Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays : laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res* 2012; 130 : 956–66.
- [5] Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays : a practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2013; 110 : 283–94.
- [6] Schiele F, Van Ryn J, Canada K, et al. A specific antidote for dabigatran : functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121 : 3554–62.
- [7] Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med* 2013; 19 : 446–51.
- [8] Marlu R, Hodaj E, Paris A, et al. Effect of non-specific reversal agents on anticoagulant activity of dabigatran and rivaroxaban : a randomised crossover ex vivo study in healthy volunteers. *Thromb Haemost* 2012; 108 : 217–24.
- [9] Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate : a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124 : 1573–9.
- [10] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al, RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361 : 2342–52.
- [11] Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al, RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129 : 764–72.
- [12] Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363 : 2499–510.
- [13] EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366 : 1287–97.
- [14] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al, AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 : 799–808.
- [15] Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al, Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med* 2013; 369 : 1406–15.
- [16] Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al, EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism : a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11 : 21.
- [17] van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism : a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12 : 320–8.
- [18] Holster IL, Valkhoff VE, Kuipers EJ, et al. New oral anticoagulants increase risk for gastrointestinal bleeding : a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013; 145 : 105–12.
- [19] Simon Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban and apixaban for venous thromboembolic disease. *Blood* 2013; 122 : 3640.
- [20] Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res* 2014; 133 : 1145–51.

- [21] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY Trial Investigators; RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 : 709–18.
- [22] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 : 699–708.
- [23] Dentali F, Riva N, Crowther M, et al. Efficacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126 : 2381–91.
- [24] Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al, WARFASA Investigators. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366 : 1959–67.
- [25] Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al, ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367 : 1979–87.
- [26] Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism : systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347 : f5133.
- [27] Pernod G, Elias A, Gouin I, et al. Questions-Réponses sur l'utilisation du rivaroxaban pour le traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse. *J Mal Vasc* 2012; 37 : 300–10.
- [28] Sié P, Samama CM, Godier A, et al. Chirurgies et procédures invasives chez les patients traités au long cours par un inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011; 30 : 645–50.
- [29] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Prise en charge des saignements majeurs et des chirurgies urgentes chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral direct inhibiteur de la thrombine ou du facteur Xa. Propositions du Groupe d'Intérêt en Hémostasie Pér opératoire (GIHP). *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32 : 691–700.

Activateurs du plasminogène

G. Sarlon-Bartoli, D. Wahl

PLAN DU CHAPITRE

Physiologie de la fibrinolyse	259	Indications en pathologie thrombo-embolique veineuse	260
Agents thrombolytiques et caractéristiques pharmacologiques	260	Complications	262
Contre-indications	260		

La thrombolyse est une thérapeutique complémentaire à l'anticoagulation en pathologie veineuse. La chirurgie permet le retrait mécanique du thrombus; la thrombolyse assure une lyse chimique, par voie locale ou systémique, en activant le plasminogène en plasmine qui, à son tour, active la fibrine en peptides solubles accélérant ainsi la fibrinolyse physiologique. Le but de ce chapitre est de rappeler la physiologie de la fibrinolyse et le mode d'action des activateurs du plasminogène, de détailler les caractéristiques pharmacologiques de ces agents, de lister les complications et contre-indications de ces molécules et d'actualiser les indications en pathologie veineuse à la lumière des recommandations et des dernières études publiées dans la littérature internationale.

Physiologie de la fibrinolyse

Fibrinolyse

L'hémostase est constituée d'une phase de coagulation pendant laquelle le caillot fibrino-plaquettaire se construit, puis d'une phase de fibrinolyse pendant laquelle le caillot se dissout pour faciliter la repermeabilisation d'un vaisseau. Un équilibre physiologique existe entre le système de coagulation et le système fibrinolytique : quand un processus de coagulation avec formation de fibrine se déclenche, une fibrinolyse locale simultanée est initiée. Un déséquilibre de ces systèmes est responsable d'états pathologiques : un excès de coagulation est impliqué dans les processus thrombotiques, alors qu'un excès de fibrinolyse engendre un risque hémorragique.

Le système fibrinolytique est basé sur l'activation enzymatique du plasminogène en plasmine qui va ensuite dégrader la fibrine à l'intérieur du thrombus. Ce système est régulé par des activateurs, principalement le t-PA (*tissue plasminogen activator*) et l'urokinase (u-PA ou *urokinase plasminogen activator*), et des inhibiteurs pour maintenir la balance hémostatique (fig. 29.1).

En plus de cette fonction thrombolytique, le système fibrinolytique est impliqué dans la cicatrisation, l'inflammation, la fonction phagocytaire des macrophages, l'ovulation, l'embryogenèse et la carcinogenèse [1].

Activateurs du plasminogène

Deux voies principales activent le plasminogène en plasmine : la voie tissulaire dépendante du t-PA et la voie intrinsèque dépendante de l'u-PA [2].

t-PA

Il s'agit d'une glycoprotéine monocaténaire dont la biosynthèse et la localisation sont ubiquitaires, essentiellement les cellules endothéliales et les plaquettes. À l'état basal, la concentration plasmatique est faible mais augmente rapidement sous l'effet de divers stimuli : stress, exercice physique,

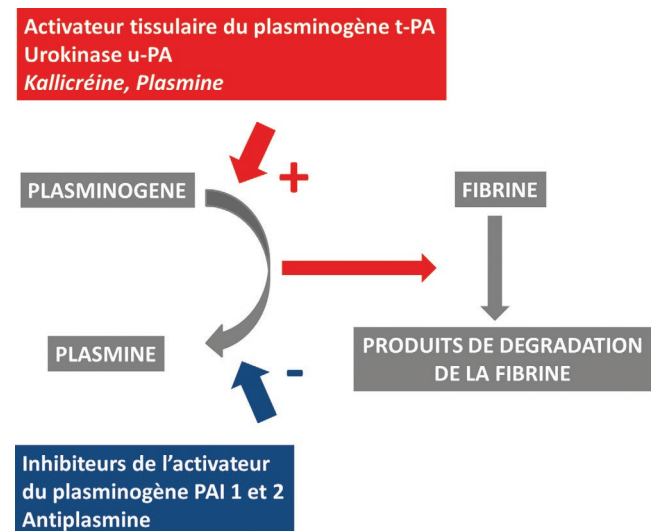


Fig. 29.1 Schéma général de la fibrinolyse.

hypoxie veineuse, inflammation... L'action activatrice du t-PA est hautement dépendante de la présence de fibrine. En présence de fibrine, le t-PA est activé et se fixe sur la fibrine formée à proximité du plasminogène qu'il transforme en plasmine. La plasmine nouvellement formée amplifie le processus en assurant la protéolyse du t-PA monocaténaire peu actif en t-PA bicaténaire. La fibrine est donc le principal facteur déclenchant de la fibrinolyse.

Système pro-urokinase/urokinase

L'urokinase dérive de la protéolyse de la pro-urokinase; son rôle dans la fibrinolyse physiologique est plus faible que celui dévolu au t-PA. La pro-urokinase est une glycoprotéine monocaténaire de biosynthèse et de localisation ubiquitaire : leucocytes, fibroblastes, cellules rénales, cellules placentaires. La protéolyse de la pro-urokinase aboutit à la formation d'urokinase, glycoprotéine bicaténaire de faible affinité pour la fibrine. Son rôle dans la thrombolyse intravasculaire est donc restreint par rapport à celui du t-PA. L'expression ubiquitaire de ses récepteurs spécifiques lui confère un rôle dans divers processus comme la protéolyse de composants des matrices extracellulaires, la migration leucocytaire, l'angiogenèse, les métastases.

Agents thrombolytiques et caractéristiques pharmacologiques

Streptokinase

La streptokinase (Streptase®) est une protéine bactérienne polypeptidique hautement purifiée obtenue à partir de filtrats de culture de streptocoques β -hémolytiques du groupe C. Après neutralisation éventuelle des anticorps circulants, la streptokinase (SK) active le système fibrinolytique physiologique : une molécule de SK et une molécule de plasminogène s'unissent pour former un complexe équimoléculaire activateur du plasminogène. Celui-ci réagit sur un grand nombre de molécules de plasminogène les transformant en plasmine. L'action protéolytique de cette dernière s'exerce non seulement sur la fibrine du caillot mais aussi sur le fibrinogène circulant. Un autre type d'activateur du plasminogène est le complexe SK-plasmine. En début de traitement la concentration plasmatique de SK décroît très rapidement avec une demi-vie de l'ordre de 10 minutes du fait de la neutralisation par les anticorps anti-SK souvent présents en raison des antécédents fréquents d'infections à streptocoque β -hémolytique. Les anticorps anti-SK apparaissent 5 jours après le début du traitement et persistent plusieurs mois. Après neutralisation, la demi-vie de la SK est d'environ 80 minutes. L'élimination est rénale. Le taux de fibrinogène revient à la normale après la 24^e heure suivant l'arrêt du traitement. La SK est disponible sous forme injectable aux posologies de 250 000 UI, 750 000 UI et 1 500 000 UI.

Urokinase

L'urokinase (Actosolv®) est une enzyme polypeptidique qui active le système fibrinolytique en transformant directement le plasminogène en plasmine. Elle est extraite de l'urine humaine préparée à partir de cultures cellulaires

embryonnaires rénales ou par génie génétique. Étant d'origine humaine, elle ne possède pas le potentiel antigénique des activateurs du plasminogène d'origine non humaine. Elle est rapidement éliminée du sang nécessitant son utilisation sous forme de perfusion. La demi-vie est de 2 à 3 minutes : l'activité protéolytique subsiste pendant 10 à 15 minutes aux posologies habituelles par voie intraveineuse. L'urokinase (u-PA) est captée essentiellement par le foie et le rein : 5 minutes après une injection de SK, 2,5 % sont retrouvés dans la bile et 2 % dans les urines sous forme d'urokinase active; 80 % sont ensuite éliminés en 72 heures sous forme inactive. L'u-PA est disponible sous forme injectable aux posologies de 100 000 UI et de 600 000 UI.

Ces deux agents thrombolytiques classiques, SK et u-PA, n'ont pas d'affinité spécifique pour la fibrine, et activent indistinctement le plasminogène circulant et le plasminogène fixé au caillot. La quantité de plasmine formée peut être supérieure à celle des inhibiteurs physiologiques et ce déséquilibre induit des phénomènes hémorragiques.

Activateur tissulaire du plasminogène

L'altéplase (Actilyse®) est une glycoprotéine obtenue par génie génétique (recombinant t-PA ou rt-PA) qui active la biotransformation du plasminogène en plasmine [3]. Après administration intraveineuse, l'altéplase (t-PA) circulante reste relativement inactive. Elle n'est activée qu'après liaison à la fibrine et induit alors la conversion du plasminogène en plasmine, entraînant ainsi la dissolution du caillot de fibrine. En raison de sa spécificité pour la fibrine, le t-PA à la dose de 100 mg diminue faiblement les taux de fibrinogène circulant jusqu'à 60 % en 4 heures avec retour à un taux de près de 80 % au bout de 24 heures. Les concentrations de plasminogène et d'alpha-2-antiplasmine diminuent jusqu'à des taux de 20 % et 35 % respectivement en 4 heures après le traitement, puis augmentent à nouveau à plus de 80 % au bout de 24 heures. Une diminution marquée et prolongée du taux de fibrinogène circulant ne s'observe que chez un nombre faible de patients. *In vitro*, l'activité fibrinolytique du t-PA est dix fois supérieure à celle de l'u-PA. L'altéplase est rapidement éliminée, essentiellement par voie hépatique. La demi-vie plasmatique est de 4 à 5 minutes, ainsi après 20 minutes moins de 10 % de la valeur initiale sont encore présents dans le plasma. L'altéplase (Actilyse®) est disponible sous forme injectable aux posologies de 2 mg, 10 mg, 20 mg et 50 mg.

Contre-indications

L'usage des thrombolytiques en pathologie veineuse thrombo-embolique respecte les contre-indications classiques [4-6]; elles sont détaillées dans le chapitre abordant la thérapeutique de l'embolie pulmonaire (voir chapitre 32).

Indications en pathologie thrombo-embolique veineuse

Voie systémique

Selon les recommandations françaises et européennes, un traitement fibrinolytique est indiqué chez les malades

atteints d'embolie pulmonaire grave avec **état de choc ou hypotension artérielle persistante** (<90 mmHg de pression artérielle systolique; grade B) [6, 7]. La mortalité des sujets présentant une embolie pulmonaire associée à un état de choc varie de 25 à 50 % [8, 9], alors que celle des malades cliniquement stable est de l'ordre de 2 % [10]. Quatre essais anciens et une méta-analyse comparent le traitement héparine standard *versus* la fibrinolyse. Ils apportent les résultats suivants [11–14] : réduction significative des échecs du traitement définis par la survenue d'un décès ou d'une récurrence embolique en faveur du traitement thrombolytique (OR : 0,45; IC95 % : 0,22–0,92), tendance non significative pour la réduction de la mortalité (OR : 0,47; IC95 % : 0,20–1,10) et au prix d'un sur-risque hémorragique (OR : 1,98; IC95 % : 1,00–3,92). Dans la littérature, les taux de saignements majeurs (hémorragie intracérébrale; hémorragie nécessitant une transfusion, un arrêt du traitement, une intervention chirurgicale ou entraînant le décès) varient de 0 à plus de 20 % dans les groupes traités par héparine (moyenne pondérée de 12,5 %) et de 0 à 30 % dans les groupes traités par fibrinolyse (moyenne pondérée de 20 %). Dans les essais qui ont comparé plusieurs protocoles d'administration de la fibrinolyse dans l'embolie pulmonaire, la fréquence des hémorragies intracérébrales varie de 1,9 à 3 % [15]. Les complications hémorragiques majeures paraissent donc plus fréquentes chez les malades traités par fibrinolyse, mais ces complications sont essentiellement observées au cours des études anciennes qui ont utilisé une méthode diagnostique et une surveillance hémodynamique invasive. Cette différence n'est pas retrouvée dans les essais les plus récents qui ont employé des méthodes diagnostiques non invasives.

Chez les patients sans état de choc, en cas d'embolie pulmonaire de gravité intermédiaire (voir chapitre 32), une administration systématique de traitement fibrinolytique n'est pas recommandée (grade B) [6, 7]. Quatre méta-analyses ont été publiées concernant les effets du traitement fibrinolytique sur la mortalité, les récurrences thrombo-emboliques et les hémorragies à la phase aiguë de l'embolie pulmonaire [14, 16–18]. Le risque relatif ou l'OR des récurrences thrombo-emboliques varie de 0,59 à 0,67 en faveur de la fibrinolyse, mais aucune de ces différences n'est significative. Le traitement fibrinolytique est également associé à un risque relatif de décès hospitalier de l'ordre de 0,6 à 0,9, sans que celui-ci soit significatif. L'étude PEITHO publiée en avril 2014 est une étude multicentrique internationale (76 sites dans 13 pays), randomisée, en double aveugle menée chez 1 006 patients normotendus ayant une EP à risque intermédiaire, qui a comparé la ténecteplase/Metalyse® (injection IV, en 5 à 10 secondes, d'une dose unique de 30 à 50 mg selon le poids du patient) associée à l'héparine (bolus IV suivi d'une perfusion) *versus* un placebo associé à l'héparine [19]. Dans les sept jours suivant la randomisation, la ténecteplase a significativement réduit l'incidence de décès ou de décompensation hémodynamique puisque ceux-ci ont été observés chez 13 des 506 patients (2,6 %) du groupe fibrinolyse *versus* 28 des 499 patients (5,6 %) du groupe anticoagulant (OR : 0,44; IC95 % : 0,23–0,87; $p = 0,02$). Le taux de décès lors des sept premiers jours était faible : six patients (1,2 %) dans le groupe fibrinolyse *versus* neuf (1,8 %) dans le groupe anticoagulant ($p = 0,42$). Les hémor-

ragies extracrâniennes majeures étaient plus fréquentes avec la ténecteplase qu'avec les anticoagulants : respectivement, 32 cas (6,3 %) *versus* six (1,2 %; $p < 0,001$). Le taux d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique était dix fois plus élevé dans le groupe fibrinolyse que dans le groupe anticoagulant (2,0 % *versus* 0,2 %). Au 30^e jour, la mortalité était comparable dans les deux groupes : 12 décès (2,4 %) sous fibrinolyse *versus* 16 (3,2 %) sous anticoagulant ($p = 0,42$). Il faut préciser que la ténecteplase n'est disponible et indiquée en France qu'à la phase aiguë d'un infarctus du myocarde. À la vue de ces résultats, les auteurs concluent que chez les patients normotendus qui présentent une EP de risque intermédiaire, le traitement fibrinolytique a prévenu la décompensation hémodynamique ou le décès mais a augmenté le risque d'hémorragies extracrâniennes majeures et celui d'AVC hémorragiques. En pratique, compte tenu de la faible mortalité constatée sous traitement anticoagulant, il paraît légitime actuellement, pour réduire le risque global, de commencer par un traitement anticoagulant et de recourir à une fibrinolyse de sauvetage seulement en cas de décompensation hémodynamique.

Il n'y a pas d'indications de la fibrinolyse par voie systémique chez des patients avec une embolie pulmonaire à risque faible ou chez les patients avec une thrombose veineuse profonde sans embolie pulmonaire.

Les schémas posologiques recommandés sont les suivants :

- SK (Streptase®) : dose d'attaque de 250 000 UI en perfusion IV de 30 mn suivie d'une dose d'entretien de 100 000 UI/h pendant 24 h;
- u-PA (Actosolv®) : dose d'attaque de 2000 UI/kg ou 4400 UI/kg en 20 minutes suivie d'une dose d'entretien de 2000 ou 4000 UI pendant 12 à 24 h;
- t-PA (Actilyse®) : dose de 10 mg en bolus IV en 1 à 2 minutes suivie d'une perfusion de 90 mg en 2 heures, soit une dose totale de 100 mg en 2 heures. Chez les patients dont le poids est inférieur à 65 kg, la dose totale ne doit pas excéder 1,5 mg/kg. Le traitement par altéplase doit être relayé par une héparinothérapie dès que le rapport TCA est inférieur à 2.

Voie locale

L'administration locale de thrombolytique au niveau des artères pulmonaires via un cathéter n'a pas montré de supériorité par rapport au traitement fibrinolytique par voie systémique avec en plus un sur-risque hémorragique au point de ponction [6, 7, 20, 21]. Une étude randomisée contrôlée chez 55 patients avec une embolie pulmonaire à risque intermédiaire suggère cependant des résultats prometteurs : l'infusion locale lente écho-guidée de faibles doses de thrombolytique par cathéter (10 à 20 mg de rt-PA pendant 15 heures) réduit la dilatation ventriculaire droite appréciée en échocardiographie à 24 heures sans sur-risque hémorragique [22].

Dans le but de limiter le syndrome post-thrombotique à long terme, quelques équipes proposent d'effectuer un traitement thrombolytique dirigé par cathéter en cas de thrombose veineuse profonde proximale des membres inférieurs ayant les caractéristiques suivantes : syndrome obstructif sévère,

localisation ilio-fémorale, début des symptômes < 14 jours, espérance de vie de plus d'un an, pronostic fonctionnel bon et risque hémorragique faible [7, 21, 23]. Ce traitement est souvent associé à une désobstruction mécanique.

Certains discutent un traitement thrombolytique dirigé par cathéter en cas de thrombose veineuse profonde proximale des membres supérieurs ayant les caractéristiques suivantes dans le but de limiter le syndrome post-thrombotique à long terme : syndrome obstructif sévère, localisation sous-clavière ou axillaire, début des symptômes < 14 jours, espérance de vie de plus d'un an, pronostic fonctionnel bon et risque hémorragique faible [21].

Complications

Voie systémique

Dans le cadre de l'embolie pulmonaire le risque relatif des complications hémorragiques majeures varie de 1,42 à 1,76 [14, 16–18]. Les complications hémorragiques majeures sont plus rares dans les études plus récentes en rapport avec le développement des investigations non invasives. La fréquence des hémorragies intracérébrales varie de 1,9 à 3 %. Les facteurs qui augmentent le risque d'hémorragie sévère sont l'âge (RR : 3,9; IC95 % : 1,7–8,9) pour les malades de plus de 70 ans comparés à ceux de moins de 50 ans, et les procédures diagnostiques invasives (RR : 5,2; IC95 % : 1,5–17,8). Malgré tout, dans les études rétrospectives de cohortes et les registres, les incidences des hémorragies majeures et des hémorragies cérébrales ou fatales après thrombolyse s'élevaient respectivement à 36 % et 4 % [8, 24–26]. Bien que l'on puisse considérer que dans les registres les sujets reçoivent parfois des traitements thrombolytiques malgré la présence de contre-indications, ces chiffres qui reflètent la pratique quotidienne doivent inciter à sélectionner prudemment les sujets devant recevoir ces traitements lors d'une embolie pulmonaire.

Voie locale

Les hématomes aux points de ponction sont la complication hémorragique la plus fréquente de la thrombolyse par voie locale. Les hémorragies à distance sont rares mais l'hématome rétropéritonéal est une complication redoutée. Un registre américain incluant des sujets avec une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs rapporte un seul incident fatal d'hémorragie intracérébrale sur 473 malades traités [27].

Références

- [1] Koley K, Machovich R. Molecular and cellular modulation of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 2003; 89(4) : 610–21.
- [2] Irigoyen JP, Munoz-Canoves P, Montero L, et al. The plasminogen activator system : biology and regulation. *Cell Mol Life Sci* 1999; 56(1–2) : 104–32.
- [3] Tiefenbrunn AJ, Robinson AK, Kurnik PB, et al. Clinical pharmacology in patients with evolving myocardial infarction of tissue-type plasminogen activator produced by recombinant DNA technology. *Circulation* 1985; 71(1) : 110–6.
- [4] Macken J. Guidelines for the use of thrombolysis in acute myocardial infarction--second consensus report 1994. Council on Acute Coronary Care of the Irish Heart Foundation. *Ir J Med Sci* 1994; 163(3) : 121–5.
- [5] Meyer G. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *J Mal Vasc* 2011; 36 : 533–6.
- [6] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides SV, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism : the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29 : 2276–315.
- [7] AFSSAPS. Prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine 2009. En ligne : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b7c876ddea-bab.pdf.
- [8] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism : clinical outcomes in the international cooperative pulmonary embolism registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162) : 1386–9.
- [9] Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism : results of a multicenter registry. *Circulation* 1997; 96(3) : 882–8.
- [10] Büller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349 : 1695–702.
- [11] The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* 1973; 47(2 Suppl : II) : 1–108.
- [12] Tibbitt DA, Sharp AA, Holt JM, et al. Letter : streptokinase and heparin in treatment of pulmonary embolism. *Br Med J* 1974; 2(5919) : 610.
- [13] Ly B, Arnesen H, Eie H, et al. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978; 203(6) : 465–70.
- [14] Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism : a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110(6) : 744–9.
- [15] Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997; 111(5) : 1241–5.
- [16] Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism : a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162(22) : 2537–41.
- [17] Thabut G, Thabut D, Myers RP, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism : a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(9) : 1660–7.
- [18] Dong B, Jirong Y, Liu G, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 2 : CD004437.
- [19] Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370(15) : 1402–11.
- [20] Verstraete M, Miller GA, Bounameaux H, et al. Intravenous and intrapulmonary recombinant tissue-type plasminogen activator in the treatment of acute massive pulmonary embolism. *Circulation* 1988; 77(2) : 353–60.
- [21] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl) : e419S–94S.
- [22] Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129(4) : 479–86.
- [23] Enden T, Haig Y, Klow NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute

- iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2012 ; 379(9810) : 31–8.
- [24] Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism : results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30(5) : 1165–71.
- [25] Meyer G, Gisselbrecht M, Diehl JL, et al. Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism. *Am J Med* 1998 ; 105(6) : 472–7.
- [26] Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation : results from a 128-patient monocenter registry. *Chest* 2001 ; 120(1) : 120–5.
- [27] Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis : report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999 ; 211(1) : 39–49.

Traitement de la thrombose veineuse profonde : la compression élastique

J.-P. Galanaud, S. Kahn

PLAN DU CHAPITRE

Physiopathologie et rationnel de l'efficacité de la compression.	265	Place de la compression dans la pratique clinique de la thrombose veineuse profonde. . .	269
Efficacité de la compression dans le traitement de la thrombose veineuse profonde dans les études cliniques	266	Conclusion.	271

L'utilisation de bandages au niveau des membres inférieurs pour traiter des affections veineuses est ancienne, rapportée dès l'Antiquité [1]. En effet, bien avant la découverte de la circulation sanguine par Harvey au XVII^e siècle, les anciens avaient déjà perçu l'intérêt et le mécanisme d'action de la compression. Ainsi, Hippocrate, qui souffrait lui-même d'ulcères des membres inférieurs, recommande l'utilisation de bandages dans son *Corpus Hippocraticum* (450–350 avant J.-C.) afin de permettre le retour du sang vers les parties supérieures du corps et favoriser ainsi la cicatrisation [2, 3]. De nos jours, la compression, par bandes élastiques ou inextensibles, occupe une place de premier ordre dans la prise en charge des affections veineuses. Dans le cadre nosologique de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), la compression peut être utilisée, parfois de façon empirique, dans les conditions cliniques suivantes : la prévention de la survenue (ou de l'extension) des thromboses veineuses profondes (TVP) et la prévention du syndrome post-thrombotique (SPT) après une TVP [4–8].

L'objectif de ce chapitre est de présenter la place de la compression dans le traitement de la MTEV : prévention du SPT, traitement de l'œdème et de la douleur et dans une moindre mesure prévention de l'extension des TVP, cette dernière indication, empirique, n'ayant pas fait l'objet d'études ou de recommandations spécifiques [4, 5]. Nous ne détaillons pas la place de la compression dans la prévention de la MTEV en cas de situations médicales ou chirurgicales à risque qui est traitée aux chapitres 5 et 6.

Physiopathologie et rationnel de l'efficacité de la compression

Compression et thrombose veineuse profonde

La physiopathologie de la TVP est résumée dans la triade de Virchow [9]. La présence d'au moins un des trois éléments suivants est nécessaire à la formation d'un thrombus veineux : stase veineuse, hypercoagulabilité et atteinte de la paroi vasculaire. Tous les facteurs de risque de MTEV agissent sur au moins un de ces trois éléments. Par exemple, l'alitement agit sur la stase veineuse, le cancer et les thrombophilies biologiques sur l'hypercoagulabilité et les cathéters veineux sur l'atteinte de la paroi vasculaire. Par son action sur certains éléments de cette triade, la compression est susceptible de prévenir les TVP et éventuellement leur extension.

Ainsi, l'application d'une compression permet de lutter contre la stase veineuse [10]. En effet, elle :

- augmente le flux sanguin en réduisant le calibre des vaisseaux et en créant un gradient de pression cheville/mollet;
- améliore la pompe musculaire du mollet, qui est avec la semelle plantaire de Lejars et le diaphragme un des trois mécanismes du retour veineux [11].

Dans une moindre mesure la compression pourrait lutter contre l'hypercoagulabilité avec une action fibrinolytique sur le thrombus comme l'attestent les travaux de Brakkee

et Kuiper sur la compression élastique, ceux de Korho sur la compression mécanique intermittente et les observations de Fisher et Lasker [2, 12–15]. Dans ces observations, les auteurs, deux phlébologues allemands de la fin du XIX^e siècle, avaient remarqué que les thromboses veineuses superficielles péri-ulcéreuses régressaient plus rapidement après application d'une compression [2]. En revanche, la compression n'a *a priori* aucune efficacité sur l'atteinte de la paroi, troisième composante de la triade de Virchow. Le mécanisme d'action principal de la compression (c'est-à-dire la lutte contre la stase) est différent de celui des anticoagulants (lutte contre l'hypercoagulabilité) faisant des anticoagulants et de la compression deux traitements complémentaires [10]. Enfin, la lutte contre la stase permet une diminution de l'œdème.

Compression et syndrome post-thrombotique

Le syndrome post-thrombotique (SPT) est la plus fréquente des complications chroniques des TVP [16]. Il correspond à une insuffisance veineuse secondaire liée à une hyperpression veineuse. Deux principaux mécanismes physiopathologiques contribuent à la formation de cette hyperpression : un mécanisme d'obstruction par la présence d'une thrombose veineuse résiduelle et un mécanisme de reflux, secondaire à la destruction des valvules lors de la constitution du thrombus puis de sa lyse [17]. Les mécanismes par lesquels la compression pourrait prévenir la survenue d'un SPT restent incertains. La compression pourrait agir sur les deux composantes physiopathologiques du SPT :

- le reflux : en diminuant l'œdème à la cheville et l'hyperpression veineuse, la compression pourrait contribuer à préserver les valves ;
- l'obstruction : par son action fibrinolytique potentielle, la compression pourrait favoriser une résolution plus précoce du thrombus [12].

Or la lyse précoce du thrombus est associée à un risque réduit de SPT. Enfin, la compression appliquée en phase précoce de TVP pourrait favoriser le développement d'une collatéralité veineuse, diminuant ainsi l'hyperpression veineuse [12].

Efficacité de la compression dans le traitement de la thrombose veineuse profonde dans les études cliniques

Efficacité de la compression pour traiter l'œdème et la douleur en phase aiguë de thrombose veineuse profonde

Deux études de petite taille suggèrent un bénéfice de la compression immédiate sur les signes aigus de TVP. Dans un essai randomisé de 45 patients, Partsch a évalué le bénéfice de la compression (bandes inélastiques *Unna Boot* et bas mi-cuisse de compression élastique) associée à une déambulation précoce avec exercices physiques par rapport à l'alitement sans compression au cours des 9 premiers jours suivant le diagnostic de TVP proximale des membres inférieurs [18]. Les patients alloués dans les deux bras compression (15 patients dans chaque groupe) avaient des scores de douleur (échelle visuelle) significativement plus faibles que ceux du groupe alitement avec un bénéfice constaté dès le 2^e jour de traitement. De même, la réduction de l'œdème évaluée par le calcul des différences de circonférence entre la cheville et le mollet du membre avec et sans TVP était plus importante dans les groupes avec compression élastique. Cependant, même si l'évaluation de l'impact de la compression utilisait des éléments de mesure objectifs (mesure de l'œdème), la compression n'était pas évaluée seule mais conjointement à la déambulation. Dans une étude ultérieure, Roumen-Klappe et al. ont évalué chez 69 patients avec une TVP proximale ou distale aiguë l'impact de la pose de bandages multicouches pendant les 7 à 14 premiers jours [19]. Les auteurs retrouvaient une diminution significative de l'œdème et de l'inconfort à la visite du 7^e jour chez les patients randomisés dans le bras bandages multicouches (n = 34) par rapport aux patients qui n'avaient pas porté de bandages (n = 35), suggérant ainsi un intérêt à appliquer une compression précocement pour soulager les patients de la symptomatologie aiguë de TVP.

Efficacité de la compression dans la prévention de la survenue des thromboses et de leur extension

De nombreuses études ont évalué l'efficacité de la compression pour prévenir les TVP, notamment chez des patients chirurgicaux. Leurs résultats ont été colligés dans une méta-analyse, regroupant huit études (887 patients chirurgicaux) et où le diagnostic des TVP était principalement réalisé au fibrinogène marqué [20]. La compression utilisée seule, sans traitement anticoagulant, réduisait de façon significative le risque de TVP (OR : 0,4 ; IC95 % : 0,3–0,5). En revanche, aucune efficacité de la compression (*versus* pas de compression) n'a été retrouvée chez les patients médicaux dans l'étude CLOTS-1 qui avait inclus 2185 patients immobilisés à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC) et où le diagnostic de TVP était fait à l'écho-Doppler. Non seulement la compression ne prévenait pas les TVP (10,0 % *versus* 10,5 % de TVP proximales à 3 mois) mais en plus elle était associée à plus d'effets secondaires (ulcérations, dermabrasions, phlyctènes, nécrose cutanée : 5 % *versus* 1 %, p < 0,05) [21]. De même dans l'étude SOX, sur laquelle nous reviendrons lorsque nous aborderons la prévention du SPT, les patients randomisés dans le groupe compression élastique présentaient un risque identique de récurrence de MTEV à celui des patients randomisés dans le groupe placebo : 3,9 % *versus* 4,3 % de récurrence de TVP ipsilatérale à 2 ans (p > 0,05) [22].

En cas de TVP constituée, il n'existe pas à ce jour d'étude qui ait comparé le traitement par compression à un placebo. Les principales données disponibles concernent les TVP distales isolées (infrapoplitées). Ainsi dans l'essai thérapeutique de Lagerstedt, 51 patients présentant une TVP distale aiguë des membres inférieurs, sans embolie pulmonaire (EP) associée, ont été randomisés pour recevoir, après 5 jours de traitement par héparine, soit un traitement complémentaire par antivitamines K (AVK), soit aucun traitement [23]. Il était demandé à tous les patients de porter

une compression élastique, même en l'absence d'œdème. À 3 mois le taux d'extension et de récurrence était de 29 % ($n = 8$) chez les patients avec compression élastique seule *versus* 0 % ($n = 0$) chez les patients traités par AVK. Au-delà de la polémique sur les nombreux biais de cette étude, ces résultats démontrent la supériorité du traitement anticoagulant par rapport à la compression seule en cas de TVP [24]. Néanmoins, en cas de TVP à plus faible potentiel thromboembolique, la compression élastique seule pourrait être suffisante. Ainsi, en cas de TVP musculaire, deux études en ouvert de Schwarz et al. n'ont pas retrouvé de bénéfice à traiter 7 à 10 jours par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose curative en complément d'un traitement par compression *versus* un traitement par compression seule [25, 26]. Cependant, il convient de souligner qu'en aucun cas ces résultats ne permettent d'affirmer l'efficacité de la compression dans cette indication et pourraient simplement traduire l'absence d'intérêt de tout traitement.

Efficacité de la compression pour prévenir le syndrome post-thrombotique

Le premier essai thérapeutique sur l'efficacité de la compression élastique a été publié par Brandjes en 1997 [14]. Dans cet essai en ouvert, les patients présentant un premier épisode de TVP proximale unilatérale des membres inférieurs étaient randomisés pour recevoir soit des chaussettes de compression appliquant 40 mmHg de pression à la cheville ($n = 96$), soit pas de chaussettes ($n = 98$). Après un suivi médian de 76 mois, les patients ayant porté une compression présentaient significativement moins de SPT légers à modérés (20 % *versus* 47 %, $p < 0,001$) et moins de SPT sévères (11 % *versus* 23 %, $p < 0,001$). Cependant, les patients étaient randomisés 2 à 3 semaines après le diagnostic de TVP et nous ne disposons pas d'information sur la qualité du traitement anticoagulant administré, facteur susceptible d'influencer le taux de SPT constaté [27]. L'essai de Prandoni publié 7 ans plus tard confirme ces résultats encourageants tout en s'affranchissant de certains biais de l'étude précédente [28]. Ainsi, dans cet essai thérapeutique, les patients présentant un premier épisode de TVP proximale étaient randomisés dès la première semaine, et la qualité du traitement anticoagulant rapportée était équivalente entre les groupes. À 2 ans, les patients ayant porté des chaussettes de compression appliquant une pression à la cheville de 30–40 mmHg présentaient significativement moins de SPT que ceux qui n'en avaient pas porté (24,5 % *versus* 49,1 % ; HR : 0,49 ; IC95 % : 0,29–0,84). Deux autres essais ultérieurs ont retrouvé des résultats pouvant suggérer une supériorité de la compression par rapport à l'absence de cette dernière [29, 30]. Le premier essai avait pour objectif d'étudier l'intérêt d'appliquer une compression dès le diagnostic de TVP [29]. Cinquante-trois patients présentant une TVP proximale étaient randomisés pour soit rester alités, soit ne pas l'être et porter une compression (bandes *Unna Boot* ou bas de compression mi-cuisse 30–40 mmHg à la cheville). Au terme de 9 jours, tous les patients recevaient une prescription de bas de compression (portée effectivement par 73 % des patients alités et 50 % des non alités). À 2 ans, les patients alités présentaient un score de Villalta

moyen significativement plus élevé que les patients non alités à qui on avait prescrit une compression précoce : 8,2 *versus* 5,1 respectivement ($p < 0,01$). Cette étude de petite taille suggérait l'importance d'appliquer une compression précocement après une TVP pour prévenir leurs séquelles à long terme. Cet effet positif n'a pas été retrouvé par Roumen-Klappe et al. [19]. Dans cette étude, les patients présentant une TVP étaient randomisés pour recevoir dès le diagnostic de TVP soit des bandages multicouches soit aucun bandage. Une fois l'œdème diminué, entre le 7^e et le 14^e jour, tous les patients bénéficiaient de chaussettes de compression. À l'issue d'un suivi d'un an, l'incidence du SPT était similaire quel que soit le traitement reçu à la phase aiguë : 29 % (bandage) *versus* 33 % (pas de bandage) : RR : 0,9 ; IC95 % : 0,4–1,8. La seconde étude pouvant suggérer une efficacité de la compression a évalué l'intérêt de prescrire une compression élastique 6 mois après la TVP, chez des patients asymptomatiques [30]. Ainsi, 6 mois après une TVP proximale traitée par anticoagulant et port de chaussettes de compression élastique (26–36 mmHg), les patients ne présentant pas d'insuffisance veineuse significative (classification CEAP [clinical etiological, anatomical, pathological classification], $C < 4$) étaient randomisés pour soit prolonger le port de la compression ($n = 84$) soit arrêter la compression ($n = 85$). Après un suivi moyen d'environ 3 ans, la proportion de SPT (CEAP, $C \geq 4$) chez les patients alloués au bras compression était de 13,1 % contre 20,0 % chez les patients n'ayant pas porté de compression. Ce résultat n'était néanmoins pas significatif ($p = 0,27$). Les résultats des études ayant évalué l'efficacité des chaussettes ou des bas de compression mi-cuisse ont été regroupés dans une méta-analyse excluant l'étude de Roumen-Klappe et al. [19, 31]. Cette méta-analyse incluait un essai supplémentaire de petite taille qui évaluait, comme dans l'étude de Aschwanden, l'intérêt de la compression élastique (chaussettes ou bas mi-cuisse, 20 à 40 mmHg) 1 an après la TVP chez des patients sans SPT [32]. Cette étude n'a pas retrouvé de supériorité après 2 ans de suivi de la compression par rapport à des chaussettes de compression deux tailles trop grandes (placebo-like) : les pourcentages de SPT selon les critères de Ginsberg étaient respectivement de 0 % (0/24) *versus* 4,3 % (1/23), $p = 0,49$.

Ainsi, dans cette méta-analyse, le port d'une compression élastique diminuait significativement de 46 % le risque de SPT et de 62 % le risque de SPT sévère [31]. Malgré une efficacité qui semble importante, il convient de souligner que les études étaient toutes de taille modeste, avaient des objectifs/designs, des critères de jugement et des types de compression différents. Enfin aucune n'était réellement en double aveugle.

L'essai thérapeutique SOX avait pour ambition d'évaluer l'utilité de la compression élastique en s'affranchissant des biais des études précédentes [22]. Dans cet essai multicentrique (24 centres), 803 patients présentant un premier épisode de TVP proximale aiguë étaient randomisés pour recevoir soit des chaussettes de compression exerçant une pression de 30–40 mmHg à la cheville soit des bas placebos, d'apparence identique, appliquant une pression à la cheville inférieure à 5 mmHg. Le suivi était de 2 ans et le SPT évalué avec les scores de Ginsberg et de Villalta. Lors de l'inclusion, les groupes étaient équilibrés en ce qui concerne la

proportion d'hommes et de femmes, d'obèses, l'étendue de la TVP, la présence d'une EP associée, le caractère ambulatoire ou hospitalier de la TVP. Au cours du suivi, le type et la durée du traitement anticoagulant étaient identiques entre les groupes. À 2 ans l'incidence cumulée de SPT (évaluée avec l'échelle de Villalta) était identique entre les groupes : 52,6 % dans le bras compression *versus* 52,3 % dans le bras placebo (HR ajusté sur le centre : 1,0 ; IC95 % : 0,8–1,2 ; p : 0,96) (fig. 30.1). L'absence de bénéfice du port de la compression était constant à chaque visite de suivi, quels que soient la gravité du SPT, le degré de compliance des patients ou l'échelle de mesure utilisée (Villalta ou Ginsberg). De même, les scores de qualité de vie étaient comparables. Le biais principal de cette étude pourrait reposer sur une compliance à la compression moins bonne que dans les études précédentes. En effet, seulement 55,6 % des patients por-

taient toujours leurs bas de compression à 2 ans contre plus de 80 % dans les études de Prandoni et Brandjes [14, 22, 28]. Cependant :

- dans SOX, l'évaluation de la compliance était effectuée à chaque visite, était comparable à celle rapportée dans les études observationnelles et l'absence de bénéfice était constant, y compris la première année où la compliance était meilleure ;
- dans l'étude en ouvert de Prandoni, la compression était efficace sur les symptômes plutôt que sur les signes de SPT et il est possible qu'une partie importante de l'effet bénéfique constatée ait été liée à un effet placebo [28, 33].

Les résultats des principales études sur la compression élastique (*versus* placebo ou absence de compression) sont présentés dans le [tableau 30.1](#).

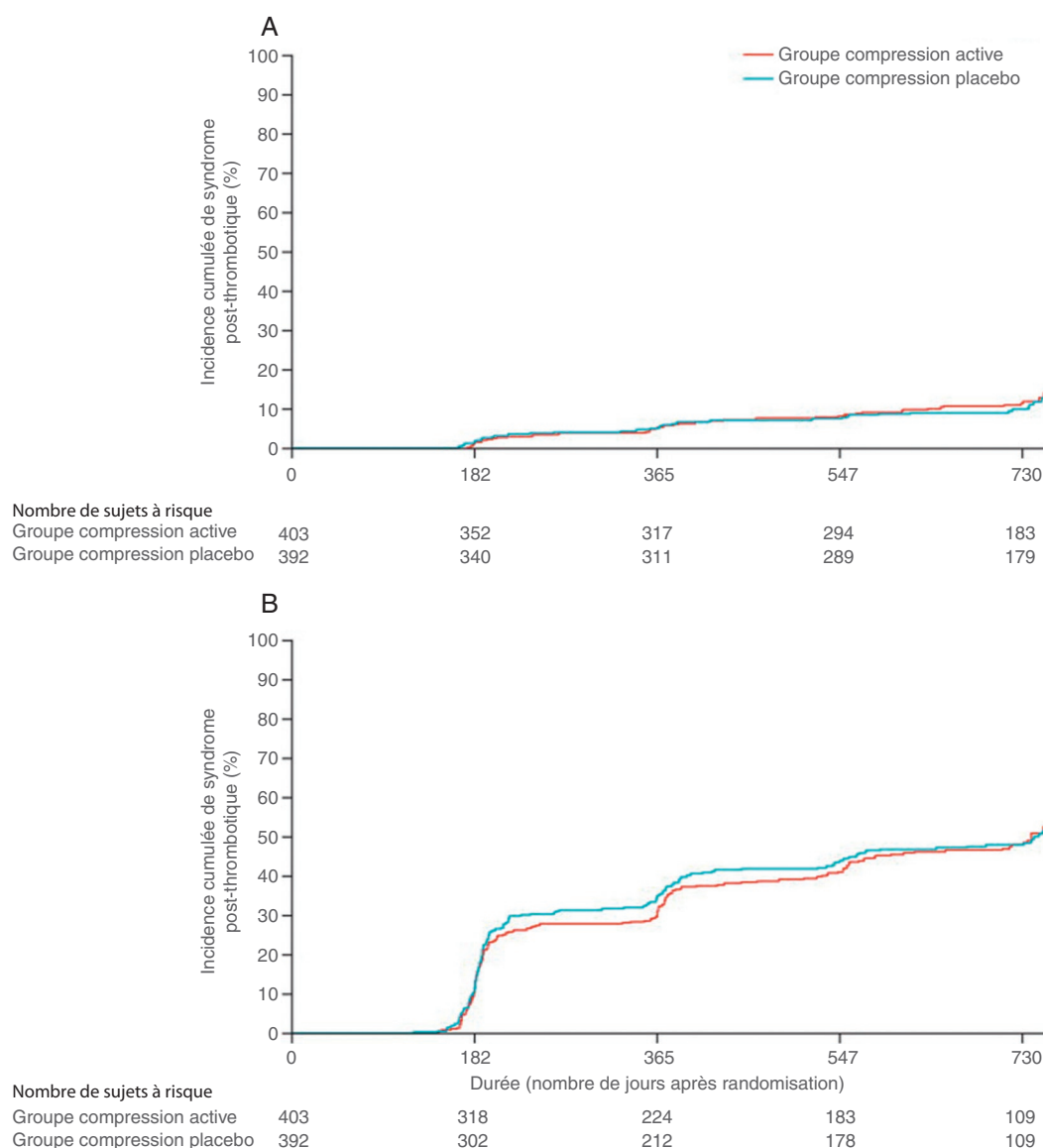


Fig. 30.1 Étude SOX. Incidence cumulée du syndrome post-thrombotique.

Source : Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014 ; 383(9920) : 880-8.

Tableau 30.1 Impact de la compression élastique sur le risque de SPT après une TVP des membres inférieurs.

Étude	Design	TVP	Suivi et évaluation du SPT*	Résultats
Brandjes, 1997 [14]	Randomisation après 2–3 semaines Chaussettes de compression 30–40 mmHg (n = 96) <i>versus</i> pas de chaussettes (n = 98)	1 ^{re} TVP proximale	76 mois de suivi médian Taux cumulé de SPT évalué avec le score de Brandjes	SPT léger à modéré : 20 % <i>versus</i> 47 %, p < 0,001 SPT sévère : 11 % <i>versus</i> 23 %, p < 0,001
Ginsberg, 2001 [32]	Randomisation à 1 an Chaussettes de compression 20–30 mmHg (n = 24) <i>versus</i> chaussettes deux tailles trop grandes (n = 23)	1 ^{re} TVP proximale sans SPT à 1 an	57 mois de suivi moyen Évaluation du SPT avec les critères de Ginsberg	0 % <i>versus</i> 4,3 %, p = 0,49
Prandoni, 2004 [28]	Randomisation à 1 semaine Chaussettes de compression 30–40 mmHg (n = 90) <i>versus</i> pas de compression (n = 90) pendant 2 ans	1 ^{re} TVP proximale	2 ans jusqu'à 5 ans Taux cumulé de SPT évalué avec le score de Villalta (score > 14 à une visite ou 5–14 à 2 visites d'intervalle)	À 2 ans 24,5 % <i>versus</i> 49,1 % HR = 0,5 (IC95 % : 0,3–0,8)
Partsch, 2004 [29]	Lors des 9 premiers jours post-TVP, compression (élastique/bas mi-cuisse) et marche <i>versus</i> repos au lit. Puis compression par bas pour tous les participants	TVP proximale	À 2 ans Score moyen de Villalta	5,1 <i>versus</i> 8,2, p < 0,01
Aschwanden, 2008 [30]	Randomisation à 6 mois Compression 26–36 mmHg (n = 84) <i>versus</i> pas de compression (n = 85)	TVP proximale sans insuffisance veineuse (CEAP, C < 4) à 6 mois	3 ans environ Évaluation SPT avec CEAP, C ≥ 4	13,1 % <i>versus</i> 20,0 % HR = 0,6 (IC95 % : 0,3–1,3)
Roumen-Klappe, 2009 [19]	Bandage multicouche (n = 34) <i>versus</i> pas de bandage (n = 35) pendant les 7 à 14 premiers jours post-TVP, puis compression élastique	1 ^{re} TVP proximale ou distale (14 % des TVP)	1 an Évaluation du SPT à la visite de 1 an avec score de Villalta	29 % <i>versus</i> 33 % RR = 0,9 (IC95 % : 0,4–1,8)
Kahn, 2014 [22]	Chaussettes (30–40 mmHg) <i>versus</i> chaussettes placebo (<5 mmHg) dès phase aiguë de TVP	1 ^{re} TVP proximale	2 ans Taux cumulé de SPT calculé avec le score de Villalta	52,6 % <i>versus</i> 52,3 % HRa (centre) = 1,0 (IC95 % : 0,8–1,2)

* En cas d'évaluation du SPT avec le score de Villalta et une autre échelle, seule l'évaluation avec le score de Villalta est présentée.

TVP : thrombose veineuse profonde; SPT : syndrome post-thrombotique.

Place de la compression dans la pratique clinique de la thrombose veineuse profonde

Prescription de la compression après une thrombose veineuse profonde

Dans la pratique quotidienne française, la prescription d'une compression en phase aiguë de TVP est habituelle et les patients en semblent satisfaits. Ainsi dans une étude réalisée auprès de 761 médecins vasculaires de la SFMV réalisée entre 2009 et 2010, 94,3 % déclaraient prescrire systématiquement une compression élastique au moment du diagnostic de TVP [34]. Lors de la première prescription, correspondant à la phase aiguë de la TVP, les médecins vasculaires prescrivent des bas de compressions dans 57,3 % des cas, des bandes amovibles dans 34,5 % des cas et un bandage fixe dans 8,2 % des cas. *In fine*, au cours du suivi, 95,8 % des patients ont une prescription de bas de compression qui est dans 64,2 % des cas une classe II française (15–20 mmHg à la cheville), c'est-à-dire une force plus faible que celle utilisée dans les études de prévention du SPT. Les objectifs

exposés par les médecins aux patients pour justifier la prescription de la compression et favoriser la compliance étaient par ordre d'importance :

1. prévention de la survenue d'ulcères;
2. confort;
3. accélération de la lyse du thrombus;
4. prévention des complications : EP et récurrence de TVP.

Des résultats sensiblement identiques ont été retrouvés dans une étude plus récente que nous avons réalisée en Languedoc Roussillon sur les habitudes de prescription de la compression élastique après une TVP distale auprès d'un échantillon tiré au sort de médecins traitants (n = 111) et de médecins vasculaires (n = 56) [35]. Le taux de participation était de 82,2 %. Tous les médecins vasculaires et 87,6 % des médecins généralistes prescrivaient systématiquement une compression d'une durée d'au moins 3 mois dans 85,2 % et 74,5 % des cas. La force de la compression prescrite était plus forte chez les médecins vasculaires (classe III, 20–6 mmHg) : 49,1 % *versus* 4,8 %. Les objectifs de la compression étaient identiques chez les médecins généralistes et les vasculaires : prévention du SPT et effet antalgique en phase aiguë de TVP dans 90 % des cas et prévention exclusive du SPT

pour 10 % des cas. La compression élastique n'était jamais prescrite à visée exclusivement antalgique. La prescription d'une compression semble moins systématique dans les pays anglo-saxons. Dans une étude canadienne réalisée en 2002, 68 % des médecins experts en thrombose interrogés ($n = 34$) déclaraient ne prescrire une compression élastique qu'en présence de symptômes de TVP [36]. La force de la compression avait tendance à être plus importante qu'en France, 50 % des médecins prescrivant des bas de classe II anglo-saxonne (30–40 mmHg). Comme chez les médecins français, le bénéfice attendu ne se limitait pas à la prévention du SPT et incluait l'amélioration des symptômes dont l'œdème. Cette étude avait aussi un volet « patients » avec l'interview de patients ayant présenté une TVP ($n = 80$). La compliance déclarée des patients était supérieure à la compliance perçue par les médecins : 87 % déclaraient porter régulièrement leur compression, alors que les médecins estimaient cette proportion à 50 % seulement. Les deux tiers des patients déclaraient tirer un bénéfice de la compression et ce d'autant que la TVP était proximale. Les raisons de non-compliance au traitement, principale limite de la compression, étaient l'inconfort procuré (74 %), la difficulté d'enfilage (71 %) et le prix (53 %). La difficulté de se procurer les bas de compression a été soulignée plus récemment dans une étude anglaise où seulement 12,3 % des patients pour lesquels il avait été prescrit une compression avaient obtenu les bas de compression dans les 4 premières semaines suivant le diagnostic de TVP [33].

Utilisation de la compression pour traiter l'œdème et la douleur

Dans la pratique quotidienne, le traitement de l'œdème et de la douleur est un des objectifs principaux de la prescription de compression mais est rarement l'objectif exclusif [35]. Les résultats des études de Partsch et de Roumen-Klappe suggèrent une efficacité de la compression pour atténuer la symptomatologie de la TVP à la phase aiguë [18, 19]. Dans ces études, compression élastique ou bandages ont tous deux été rapportés comme étant efficaces. Les deux types de compression peuvent donc être librement prescrits, même si l'efficacité des bandages pourrait être supérieure [18]. Les résultats des analyses secondaires de l'étude SOX devraient permettre d'affiner notre connaissance de l'impact réel de la compression sur la douleur à la phase aiguë des TVP à partir des données d'une étude de grande taille et en double aveugle.

Utilisation de la compression pour prévenir l'extension des thromboses veineuses profondes

À ce jour, il n'existe pas de données cliniques permettant de suggérer ou de recommander le port de la compression pour prévenir l'extension d'une TVP. Les résultats de l'essai thérapeutique CACTUS devraient apporter des données cliniques importantes sur la place de la compression en cas de TVP distale isolée (enregistrement sur *Clinical trials* NCT00421538). Dans cet essai thérapeutique en double aveugle, les patients présentant un premier épisode de TVP distale isolée (sans extension proximale ou EP associées) à

faible risque d'extension (c'est-à-dire sans atteinte du tronc tibio-fibulaire et sans cancer associé) sont traités pendant 6 semaines soit par fraxiparine à dose curative et compression élastique, soit compression élastique seule + fraxiparine placebo. Cet essai permettra d'évaluer si, en cas de TVP à faible risque d'extension, la compression élastique est suffisante ou non et si l'effet est identique en fonction de la localisation anatomique de la TVP (jambière *versus* musculaire).

En pratique clinique, compte tenu de l'efficacité potentielle de la compression pour prévenir les TVP, l'utilisation de la compression en cas de TVP peut être utile chez les patients présentant une contre-indication aux anticoagulants. Dans les autres situations cliniques, en l'état actuel des connaissances, l'usage de la compression élastique seule n'est pas recommandé pour prévenir l'extension des TVP. En l'absence d'études dédiées, il n'est pas possible de proposer un type particulier de compression. Dans l'étude de Schwarz où les patients présentaient des TVP musculaires, la compression utilisée était des chaussettes de classe II (pression à la cheville non précisée).

Utilisation de la compression pour prévenir le syndrome post-thrombotique

Les recommandations internationales de l'*American College of Chest Physicians* (ACCP) et françaises de l'AFSSAPS suggèrent/recommandent après une TVP (proximale) de porter une compression élastique pendant 2 ans et pendant plus longtemps si le patient a développé un SPT et trouve la compression utile [4, 5]. Ces recommandations sont antérieures à la publication des résultats de l'étude SOX. Le niveau de preuve suggérant l'utilisation de la compression dans cette indication est désormais faible. À cet effet, il est important de garder à l'esprit que même si les recommandations de l'AFSSAPS préconisaient le port d'une compression élastique en cas de TVP jambière (accord professionnel), l'impact de la compression élastique sur le risque de SPT n'a jamais réellement été évalué en cas de TVP distale et que le risque de SPT dans cette localisation est largement méconnu [37].

Quel sera l'impact de l'étude SOX sur les pratiques professionnelles ? Il est probable que les résultats de l'étude SOX vont inciter les praticiens à ne plus prescrire de compression dans les pays anglo-saxons où la prescription de la compression après une TVP n'était pas systématique et/ou la compliance à ce type de traitement est modeste [33, 38]. L'impact sur les pratiques est plus difficile à prédire en France où il existe une tradition fortement ancrée de prescription de bas de compression que ce soit par les médecins vasculaires ou les médecins traitants et pas nécessairement pour prévenir le SPT [34, 35]. Il est important de noter que les praticiens français prescrivent dans leur grande majorité des bas dont la force de compression est inférieure à celle généralement utilisée dans les essais thérapeutiques sur la compression (15–20 mmHg *versus* 30–40 mmHg) [34]. Si d'aventure les médecins souhaitent prescrire une compression élastique après une TVP pour prévenir le SPT, l'utilisation de chaussettes est à privilégier puisqu'elles sont aussi efficaces que les bas mi-cuisse et sont mieux tolérées [39]. L'essai thérapeutique en double aveugle CELEST comparant deux forces de compres-

sions (20–30 mmHg *versus* 30–40 mmHg) en cas de première TVP proximale aiguë pourrait apporter des réponses importantes aux questions encore en suspens, c'est-à-dire confirmation des résultats de SOX en cas d'équivalence d'efficacité entre les forces de compression, démonstration qu'une force de compression plus faible permettant une meilleure compliance est plus efficace, etc. (enregistrement sur *Clinical trials* NCT01429714). De nouveaux essais thérapeutiques sur la compression sont nécessaires, notamment en ciblant des populations à haut risque de SPT.

Contre-indications de la compression

Les contre-indications à la compression sont rares et les effets secondaires (prurit, réactions allergiques...) réversibles. La principale contre-indication de la compression est l'artériopathie des membres inférieurs associée à un retentissement hémodynamique d'aval important, évalué sur les mesures de pression en cheville ou d'orteil [21, 40]. Une grande prudence doit être observée en cas de pontage vasculaire distal en raison d'un potentiel effet garrot sur le pontage et en cas de fragilité cutanée du fait du risque de lésion cutanée lors de l'enfilage.

Conclusion

La compression élastique est un traitement simple et sans effet secondaire grave. Dans la MTEV, la compression peut être utilisée en prévention de la TVP ou de l'extension des thromboses, en prévention du SPT ou pour traiter la symptomatologie de la TVP aiguë. Cependant, il convient de souligner que des études récentes ont remis en cause l'efficacité de la compression dans ces indications. Les études en cours devraient nous permettre d'avoir une perception plus précise du bénéfice réel de ce traitement.

Références

- [1] Galanaud JP, Laroche JP, Righini M. The history and historical treatments of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2013; 11(3) : 402–11.
- [2] Hohlbaum GG. Historique de la compression médicale. In : Gardon-Mollard C, Ramelet AA, editors. La compression médicale. Coll. Abrégés de médecine. Issy-les-Moulineaux : Masson; 2006.
- [3] Meissner MH, Eklof B, Smith PC, et al. Secondary chronic venous disorders. *J Vasc Surg* 2007; 46(Suppl S) : 68S–83S.
- [4] Mismetti P, Baud JM, Becker F, et al. Guidelines for good clinical practice : prevention and treatment of venous thromboembolism in medical patients. *J Mal Vasc* 2010; 35(3) : 127–36.
- [5] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl) : e419S–94S.
- [6] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl) : e195S–226S.
- [7] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl) : e227S–77S.
- [8] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians

- Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(2 Suppl) : e278S–325S.
- [9] Dickson B. Virchow's triad? *South Med J* 2004; 97(9) : 915–6.
- [10] Kearon C, O'Donnell M. Graduated compression stockings to prevent venous thromboembolism in hospital : evidence from patients with acute stroke. *Pol Arch Med Wewn* 2011; 121(1–2) : 40–3.
- [11] Galanaud JP, Quéré I. Chronic venous insufficiency : varicose veins. *Rev Prat* 2010; 60(3) : 407–12.
- [12] Brakkee A, Kuiper J. The influence of compressive stockings on the haemodynamics in the lower extremities. *Phlebology* 1988; 3 : 147–53.
- [13] Dennis M, Sandercock P, Reid J, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic compression in reduction of risk of deep vein thrombosis in patients who have had a stroke (CLOTS 3) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9891) : 516–24.
- [14] Brandjes DP, Buller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349(9054) : 759–62.
- [15] Kohro S, Yamakage M, Sato K, et al. Intermittent pneumatic foot compression can activate blood fibrinolysis without changes in blood coagulability and platelet activation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(5) : 660–4.
- [16] Kahn SR, How I, treat postthrombotic syndrome. *Blood* 2009; 114(21) : 4624–31.
- [17] Galanaud JP, Kahn SR. Post thrombotic syndrome : a 2014 therapeutic update. *Curr Opin Cardiol* 2014, in press.
- [18] Partsch H, Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000; 32(5) : 861–9.
- [19] Roumen-Klappe EM, den Heijer M, van Rossum J, et al. Multilayer compression bandaging in the acute phase of deep-vein thrombosis has no effect on the development of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27(4) : 400–5.
- [20] Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *The Cochrane Database System Rev* 2010; 7, CD001484.
- [21] Dennis M, Sandercock PA, Reid J, et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1) : a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9679) : 1958–65.
- [22] Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383(9920) : 880–8.
- [23] Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, et al. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2(8454) : 515–8.
- [24] Galanaud JP, Bosson JL, Quéré I. Risk factors and early outcomes of patients with symptomatic distal vs. proximal deep-vein thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17(5) : 387–91.
- [25] Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, et al. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis : a randomized, controlled study. *J Vasc Surg* 2010; 52(5) : 1246–50.
- [26] Schwarz T, Schmidt B, Beyer J, et al. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis with low-molecular-weight heparin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12(7) : 597–9.
- [27] Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis : results from the REVERSE study. *J Thromb Haemost* 2012; 10(10) : 2039–44.
- [28] Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141(4) : 249–56.
- [29] Partsch H, Kaulich M, Mayer W, et al. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol* 2004; 23(3) : 206–12.
- [30] Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, et al. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae : a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2008; 47(5) : 1015–21.

- [31] Musani MH, Matta F, Yaekoub AY, et al. Venous compression for prevention of postthrombotic syndrome : a meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123(8) : 735–40.
- [32] Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, et al. Prevention and treatment of post-phlebotic syndrome : results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001; 161(17) : 2105–9.
- [33] Roberts LN, Patel RK, Chitongo PB, et al. Presenting D-dimer and early symptom severity are independent predictors for post-thrombotic syndrome following a first deep vein thrombosis. *Br J Haematol* 2013; 160(6) : 817–24.
- [34] Ouvry P, Arnoult AC, Genty C, et al. Compression therapy and deep-vein thrombosis : a clinical practice survey. *J Mal Vasc* 2012; 37(3) : 140–5.
- [35] Almosni J, Meusy A, Lambert P, et al. Enquête de pratique clinique sur la prise en charge de la thrombose veineuse profonde distale des membres inférieurs en médecine générale et médecine vasculaire en Languedoc Roussillon [thèse de médecine]. Bibliothèque universitaire de Montpellier; 2013.
- [36] Kahn SR, Elman E, Rodger MA, et al. Use of elastic compression stockings after deep venous thrombosis : a comparison of practices and perceptions of thrombosis physicians and patients. *J Thromb Haemost* 2003; 1(3) : 500–6.
- [37] Galanaud JP, Kahn SR, Khau Van Kien A, et al. Epidemiology and management of isolated distal deep venous thrombosis. *Rev Med Interne* 2012; 33(12) : 678–85.
- [38] Kahn SR, Shrier I, Julian JA, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149(10) : 698–707.
- [39] Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, et al. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the post-thrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis : a randomized trial. *Blood* 2012; 119(6) : 1561–5.
- [40] Galanaud JP, Kahn SR. The post-thrombotic syndrome : a 2012 therapeutic update. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2013; 15(2) : 153–63.

Thérapeutique de la thrombose veineuse profonde

A. Elias, G. Pernod

PLAN DU CHAPITRE

Traitement à la phase aiguë	273	Traitement après la phase aiguë.	277
---------------------------------------	-----	--	-----

Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) a pour objectif principal de réduire la mortalité liée à la migration embolique pulmonaire, d'améliorer les symptômes et les signes cliniques et de réduire la morbidité en rapport avec la TVP et ses complications (récidive en dehors du traitement, syndrome post-thrombotique, hypertension pulmonaire post-embolique).

Traitement à la phase aiguë

Sauf cas particuliers, les patients avec TVP proximale ou distale sont traités en ambulatoire [1] après avoir obtenu un diagnostic de certitude par ultrasons de la pathologie thrombotique. L'utilisation des anticoagulants oraux directs (AOD) devrait faciliter encore plus cette gestion de la TVP. Cependant pour qu'une telle prise en charge soit adaptée, une très bonne organisation des soins est indispensable. Il est ainsi recommandé de :

- prévoir un temps d'éducation des patients à leur traitement médicamenteux et non médicamenteux ;
- prescrire et organiser la surveillance des traitements anticoagulants en concertation avec le médecin traitant et l'infirmière ;
- évaluer les facteurs de risque de récurrence thrombo-embolique et hémorragique et d'évaluer les facteurs psychosociaux limitant cette prise en charge.

L'hospitalisation est rare, mais recommandée chez les patients :

- avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine selon Cockcroft < 30 mL/min) ;
- présentant une pathologie à risque hémorragique ;
- dont le contexte psychosocial et l'environnement géographique et médical ne permettent pas une prise en charge optimale à domicile ;
- avec une TVP proximale et un syndrome obstructif sévère ou de localisation ilio-cave [2].

Le [tableau 31.1](#) montre les anticoagulants utilisés avec leur posologie, ainsi que la surveillance nécessaire, les précautions d'emploi et les contre-indications spécifiques à chaque traitement.

Traitements anticoagulants injectables

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) et le fondaparinux constituent le traitement de première intention en cas de TVP. La numération plaquettaire reste de mise à l'instauration du traitement. Par contre, en dehors d'une administration préalable d'héparine non fractionnée (HNF) dans les 3 mois précédents ou d'un contexte chirurgical ou traumatologique, la surveillance plaquettaire n'est plus obligatoire. Avec le fondaparinux, cette surveillance n'a pas lieu d'être. Le traitement doit être débuté dès la certitude diagnostique. Néanmoins, dans l'attente des tests diagnostiques objectifs, en cas de forte probabilité clinique, le traitement doit être débuté sans délai.

L'héparine non fractionnée représente à ce jour le traitement recommandé uniquement chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine selon Cockcroft < 30 mL/min) ou à risque hémorragique (contexte péri-opératoire ou péri-partum, l'arrêt de la perfusion permettant de réduire rapidement l'effet anticoagulant). Elle peut être prescrite indifféremment par voie sous-cutanée ou intraveineuse continue, selon une posologie adaptée au poids corporel puis adaptée à un test d'hémostase comme le TCA ou l'activité anti-Xa. Compte tenu des difficultés d'adaptation du TCA, une alternative peut être une dose fixe d'HNF sous-cutanée adaptée au poids (333 UI/kg la première injection puis 250 UI/kg toutes les 12 heures) [3]. Compte tenu de l'incidence des thrombopénies induites par l'héparine (TIH), la surveillance régulière de la numération plaquettaire reste recommandée deux fois par semaine pendant la durée du traitement.

Traitement par les anticoagulants oraux antagonistes de la vitamine K

Le traitement antivitamine K (AVK) est prescrit en relais du traitement anticoagulant injectable. L'héparine est arrêtée dès l'obtention de deux INR (*international normalized ratio*) entre 2 et 3 à au moins 24 heures d'intervalle. La dose initiale de l'AVK dépend de la sensibilité potentielle à ce traitement (âge du patient, association médicamenteuse, fonction hépatique, insuffisance cardiaque droite, troubles du transit intestinal, hypoalbuminémie, poids < 50 kg...). Des abaques spécifiques de prescription ont été proposés pour la warfarine chez les patients âgés.

La variabilité de l'effet anticoagulant nécessite des contrôles fréquents de l'INR (intervalle 2–3) et un ajustement posologique. Au-delà de 6 mois de traitement, un INR cible entre 1,5 et 2 a été suggéré chez des patients avec des INR préalables instables ou chez des patients à haut risque hémorragique [4].

Traitement par les anticoagulants oraux inhibiteurs directs de l'activité anti-Xa ou de l'activité anti-IIa

Les avantages des AOD sont liés à leur délai d'action plus rapide (T_{max} environ 2 h). Ils sont administrés à dose fixe et ne nécessitent pas de contrôle biologique en vue d'ajustement posologique. Ils sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale sévère (Cockcroft < 30 mL/min), avec certaines comédications, et ils ne sont pas indiqués dans les 6 premiers mois du traitement de la MTEV avec cancer évolutif.

Le rivaroxaban [5, 6] et l'apixaban [7] sont utilisés en monothérapie alors que l'edoxaban [8] et le dabigatran [9, 10] le sont après un traitement anticoagulant injectable (tableaux 31.1 et 31.2). Les études montrent que tous les AOD sont non inférieurs au traitement héparine/AVK

dans la prévention de la récurrence de MTEV. L'étude évaluant l'edoxaban est la seule, en phase aiguë, à stratifier les patients en fonction de leur risque hémorragique et à proposer une réduction de moitié de posologie lorsque le poids est inférieur ou égal à 60 kg, la clairance de Cockcroft de 30–50 mL/min ou lorsqu'un traitement comportant un puissant inhibiteur de la P-gp (vérapamil, quinidine) est associé. Sous réserve d'une utilisation conforme aux caractéristiques des patients inclus dans les essais thérapeutiques, le risque hémorragique lié aux AOD est inférieur à celui des AVK, notamment en ce qui concerne le risque d'hémorragies mortelle et cérébrale [11].

Actuellement, seul le rivaroxaban (Xarelto®) a l'AMM pour le « traitement des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte ». Les autres AOD (dabigatran, apixaban et edoxaban) sont en cours d'obtention d'AMM dans cette indication. L'utilisation pratique du traitement mérite d'être bien connue dans différentes situations [12] : passage d'un AOD à un autre anticoagulant et vice versa, influence sur le bilan d'hémostase et le bilan de thrombophilie, évaluation de l'observance au traitement... Les conduites à tenir en cas de chirurgie programmée, d'accident hémorragique ou de chirurgie en urgence ont été proposées [13, 14].

Quel anticoagulant à la phase aiguë ?

Le choix de la molécule est souvent dicté par le contexte clinique, les comorbidités et leurs conséquences sur le risque thrombotique, hémorragique ou les deux, et par la préférence du patient (perception et acceptation du traitement proposé ou à choisir, contrainte ou non de la surveillance biologique, problèmes d'observance potentiels).

Compte tenu de leur profil efficacité/tolérance, les AOD constituent une bonne indication de traitement en première intention. Les patients qui relèvent du traitement par AVK

Tableau 31.1 Traitement anticoagulant de la TVP.

Traitement anticoagulant	Posologie	Ajustement posologique	Surveillance	Précautions d'emploi/contre-indication (CI) spécifique
Héparine non fractionnée (HNF)				
			Numération plaquettaire	CI : non spécifique
Perfusion seringue électrique	Bolus 80 U/kg, puis perfusion 18 U/kg/h	TCA ratio malade/témoin (4–6 h) : 1,5–3 Activité anti-Xa HNF (4–6 h) : 0,3–0,6 UI/mL		
Voie SC	Bolus 333 U/kg, puis 250 U/kg/12 h	Sans ajustement		
Héparine de bas poids moléculaire (HBPM)				
		Posologie fixe en fonction du poids	Numération plaquettaire si TVP/EP postopératoire ou utilisation préalable d'HNF	CI : insuffisance rénale (IR) sévère
Voie SC : 2 injections/j	Énoxaparine (Lovenox®)	100 U/kg/12 h		
	Nadroparine (Fraxiparine®)	85 U/kg/12 h		
	Daltéparine (Fragmine®)	100 U/kg/12 h		

Traitement anticoagulant	Posologie	Ajustement posologique	Surveillance	Précautions d'emploi/ contre-indication (CI) spécifique
Voie SC : 1 injection/j	Tinzaparine (Innohep®)	175 U/kg/j ⁽¹⁾		
	Nadroparine (Fraxodi®)	170 U/kg/j		
	Daltéparine (Fragmine®)	200 U/kg/j (1 mois) puis 150 U/kg/j ⁽²⁾		
Inhibiteur indirect du facteur Xa				
		Posologie fixe		CI : IR sévère
Fondaparinux (Arixtra®) Voie SC : 1 injection/j	< 50 kg : 5 mg/j 50–100 kg : 7,5 mg/j > 100 kg : 10 mg/j			
Antivitamines K (AVK)				
		INR (<i>international normalized ratio</i>) : 2–3	INR à chaque changement posologique après 3 prises d'AVK	Interactions médicamenteuses
Warfarine (Coumadine®)	Comprimés à 2 mg et 5 mg			
Acénocoumarol (Sintrom® et Minisintrom®)	Comprimés à 4 mg et 1 mg			
Fluindione (Préviscan®)	Comprimés à 20 mg			
Anticoagulant oral direct anti-Xa				
		Pas d'ajustement posologique sur un test biologique		CI : IR sévère Interactions avec inhibiteurs ou inducteurs de CytP450, 3A4 ou P-gp
Rivaroxaban (Xarelto®)	15 mg 2 fois/j, 21 j, puis 20 mg/j ⁽³⁾			
Apixaban (Eliquis®) ⁽⁴⁾	10 mg 2 fois/j, 7 j, puis 5 mg 2 fois/j ⁽⁵⁾			
Edoxaban (Lixinia®) ⁽⁴⁾	60 mg/j (ou 30 mg/j si Cockcroft 30–50 mL/min, poids < 60 kg ou traitement par inhibiteur de P-gp) après 5 j de HBPM/HNF			
Anticoagulant oral direct anti-IIa				
		Pas d'ajustement posologique sur un test biologique		CI : IR sévère Interactions avec inhibiteurs ou inducteurs de CytP450, 3A4 ou P-gp
Dabigatran éxetilate (Pradaxa®) ⁽⁴⁾	150 mg 2 fois/j après 5 j HBPM/HNF			

⁽¹⁾ Posologie pour un patient ayant une TVP/EP avec ou sans cancer associé.
⁽²⁾ Posologie pour un patient ayant une TVP/EP et un cancer.
⁽³⁾ Possibilité de 15 mg/j (en place des 20 mg/j) si sur-risque hémorragique.
⁽⁴⁾ Pas d'AMM pour le traitement de la TVP/EP sauf pour rivaroxaban.
⁽⁵⁾ Posologie pour apixaban de 2,5 mg 2 fois/j pour un traitement étendu au-delà de 3 à 6 mois.

sont ceux ayant une insuffisance rénale sévère ou un taux d'INR stable estimé par le TTR (*time-in-therapeutic range*)² inférieur à 70 %.

Lever précoce, mobilisation, compression veineuse

Des revues systématiques et méta-analyses [15–17] suggèrent l'absence de bénéfice à l'alitement des patients. La

mobilisation précoce permet une réduction de la sévérité du syndrome post-thrombotique (SPT) [17].

Le port d'une compression veineuse graduée élastique (chaussettes) délivrant 30 à 40 mmHg à la cheville est recommandé dès que possible après le diagnostic de TVP et l'instauration du traitement anticoagulant. Cette mesure permet également une réduction plus rapide de la douleur et de l'œdème.

Deux études anciennes randomisées en ouvert ont montré que la compression permettait de réduire le risque de SPT [18, 19]. Par contre, une étude récente randomisée contrôlée en double aveugle *versus* placebo [20] retrouve

² <https://www.inpro.com/rosendaal.asp>

Tableau 31.2 Essais cliniques randomisés sur le traitement de la MTEV à la phase initiale (phase aiguë et long terme) : comparaison AOD avec le traitement standard.

Étude (année) Références	Traitements Schéma posologique	Récidives MTEV, y compris EP fatales (%)	EP fatales (%)	Hémorragies graves, y compris fatales (%)	Hémorragies graves ou non graves clinique- ment pertinentes (%)	Hémorragies intracrâniennes (%)	Hémorragies gastro-intestinales (%)	Hémorragies fatales (%)
EINSTEIN-DVT (2010) [5, 6] TVP symptomatique 3, 6, 12 mois Ouvert n = 3449	Rivaroxaban 15 mg, 2 fois/j pendant 21 j, puis 20 mg/j	36/1731 (2,1)	1/1731 (<0,1)	14/1718 (0,8)	139/1718 (8,1)	2/1718 (0,1)	2/1718 (0,1)	1/1718 (<0,1)
	Énoxaparine 1 mg/ kg/12 h – warfarine	51/1718 (3,0)	0/1718	20/1711 (1,2)	138/1711 (8,1)	2/1711 (0,1)	0/1711	5/1711 (0,3)
EINSTEIN-PE (2012) [6] EP symptomatique 3, 6, 12 mois Ouvert n = 4832	Rivaroxaban 15 mg 2 fois/j pendant 21 j, puis 20 mg/j	50/2419 (2,1)	2/2419 (<0,1)	26/2412 (1,1)	249/2412 (10,3)	3/2412 (0,1)	0/2412	2/2412 (<0,1)
	Énoxaparine 1 mg/ kg/12 h – warfarine	44/2413 (1,8)	1/2413 (<0,1)	52/2405 (2,2)	274/2405 (11,4)	11/2405 (0,4)	0/2405	3/2405 (0,1)
AMPLIFY (2013) [7] TVP/EP symptomatique 6 mois Double aveugle n = 5395	Apixaban 10 mg 2 fois/j pendant 7 j, puis 5 mg 2 fois/j	59/2691 (2,3)	1/2691 (<0,1)	15/2676 (0,6)	115/2676 (4,3)	3/2676 (0,1)	7/2676 (0,3)	1/2676 (<0,1)
	Énoxaparine 1 mg/ kg/12 h – warfarine	71/2704 (2,7)	2/2704 (0,1)	49/2689 (1,8)	261/2689 (9,7)	6/2689 (0,2)	18/2689 (0,7)	2/2689 (0,1)
HOKUSAI-VTE (2013) [8] TVP/EP symptomatique 3–12 mois Double aveugle n = 8240	HNF/HBPM – edoxaban 60 mg/j après héparine ≥ 5 j 30 mg/j si ClCr 30–50 mL/mn, poids < 60 kg ou si inhibiteurs de P-gp	130/4118 (3,2)	4/4118 (0,1)	56/4118 (1,4)	349/4118 (8,5)	5/4118 (0,1)	1/4118 (<0,1)	2/4118 (<0,1)
	HNF/HBPM + warfarine Schéma classique	146/4122 (3,5)	3/4122 (0,1)	66/4122 (1,6)	423/4122 (10,3)	18/4122 (0,4)	2/4122 (<0,1)	10/4122 (0,2)
RE-COVER, RE-COVER II (2014) [9, 10] TVP/EP symptomatique 6 mois Double aveugle n = 5107	HNF/HBPM – dabigatran 150 mg 2 fois/j	60/2553 (2,4)	2/2553 (<0,1)	37/2553 (1,4)	136/2553 (5,3)	2/2553 (<0,1)	48/2553 (1,9)	Non rapporté
	HNF/HBPM + warfarine Schéma classique	55/2554 (2,2)	3/2554 (0,1)	51/2554 (2,0)	217/2554 (8,5)	5/2554 (0,2)	33/2554 (1,3)	Non rapporté

une incidence cumulée de SPT de 14,2 % dans le groupe actif portant la compression (30–40 mmHg) et de 12,7 % dans le groupe placebo. Cependant, à la phase subaiguë (jusqu'à 6 mois après le diagnostic), il semble raisonnable, au vu des limitations méthodologiques de cette étude, de ne pas modifier dans l'immédiat le port de la compression élastique. Au-delà des 6 premiers mois, la nécessité de poursuivre ou non la compression élastique est matière à discussion. D'ailleurs, deux études d'intervention prospectives n'ont pas montré de bénéfice à utiliser la compression au-delà de 6 mois chez les patients sans évidence de SPT et de reflux poplité [21, 22].

Éducation thérapeutique

Tout patient bénéficiant d'un traitement anticoagulant quel qu'il soit doit bénéficier d'une éducation thérapeutique, qui a fait ses preuves en matière de réduction des risques de récurrence et de complications hémorragiques [23].

Interruption partielle de la veine cave inférieure

Un filtre cave « retirable » peut être mis en place en cas de contre-indications au traitement anticoagulant dans un contexte hémorragique, ou en raison de risque hémorragique en rapport avec une intervention chirurgicale chez un patient ayant une TVP proximale ou une EP récentes. Le traitement anticoagulant est introduit dès que la contre-indication est levée, ce qui permet de proposer le retrait du filtre et d'éviter le développement ou l'extension d'une TVP. En cas de TVP distale isolée et de contre-indications au traitement anticoagulant, une surveillance clinique et par échographie est proposée au cours de la première semaine pour vérifier l'extension proximale éventuelle et discuter de la mise en place d'un filtre cave. Les autres indications sont examinées au cas par cas : extension ou récurrence malgré un traitement anticoagulant adapté et efficace, embolectomie pulmonaire.

Les filtres protègent contre la récurrence d'EP, mais augmentent le risque de récurrence de TVP [24] et donc de SPT. Des complications telles que migration, fracture, bascule, perforation ont été rapportées.

Fibrinolytiques et traitements endovasculaires

Comparé au traitement anticoagulant seul, le traitement thrombolytique systémique a montré dans la TVP une amélioration de la perméabilité de la veine et une réduction d'un tiers environ du SPT, au prix d'une augmentation du risque hémorragique. Il n'est pas noté d'effet sur la mortalité ni sur le taux d'EP ou de récurrence de TVP [25]. La thrombolyse systémique a été abandonnée au profit de la thrombolyse *in situ* dirigée par cathéter (*catheter-directed thrombolysis*) qui donne des résultats similaires [25]. Dans la TVP fémorale et iliaque ce traitement a montré, en plus de l'amélioration significative de la perméabilité, une réduction significative du SPT à 24 mois dans le groupe thrombolyse (41,1 %) comparativement au groupe traitement conventionnel (55,6 %) [26]. Il est à noter que l'observance à la compression était meil-

leure dans le groupe thrombolyse. Dans le groupe thrombolyse (n = 90 patients), vingt sujets ont eu une complication hémorragique dont trois majeures et cinq cliniquement pertinentes. La thrombolyse, actuellement supplantée par des procédures de désobstruction pharmacomécaniques qui permettent de diminuer encore la quantité de fibrinolytiques utilisée, pourrait être réservée au patient ayant une TVP proximale haute, étendue, cliniquement sévère, à faible risque hémorragique. Elle peut être envisagée uniquement dans des centres experts.

Traitement après la phase aiguë

Durant les 3 à 6 premiers mois, le risque de récurrence de MTEV est principalement lié à l'extension de la thrombose initiale. Ce risque est majeur au début, puis décroît progressivement sous traitement anticoagulant. Au-delà des 3 à 6 premiers mois, le risque de récurrence dépend des facteurs de prédisposition propres au patient et persiste tant que le facteur de risque acquis perdure (cancer actif) ou indéfiniment en l'absence de facteur identifié (MTEV non provoquée ou « idiopathique »). Pour justifier d'étendre le traitement au-delà des 3 à 6 premiers mois ou indéfiniment, le risque de thrombose et ses conséquences doivent être supérieurs au risque hémorragique. La létalité par hémorragie grave étant de 12 %, par récurrence thrombotique de 4 % et par EP de 8 %, le risque de récurrence de TVP devra être au moins 3 fois plus important que le risque hémorragique, et celui de l'EP 1,5 fois, pour justifier un traitement anticoagulant indéfini [27]. La décision tient compte aussi des préférences du patient.

Risque thrombotique

Le risque de récurrence après un premier épisode de MTEV en dehors du cancer dépend des facteurs de risque de développement de la thrombose ainsi que de la localisation de celle-ci à la phase aiguë. Le risque de récurrence est faible lorsque le facteur de risque est chirurgical (0,7 %/patient-année), intermédiaire lorsqu'il est non chirurgical (4,2 %/patient-année) et fort après thrombose non provoquée (7,4 %/patient-année) [28]. Il est environ 2 fois moins important après thrombose provoquée par un facteur de risque transitoire qu'après thrombose non provoquée. Il est similaire après une TVP proximale et une EP mais 2 fois moindre après une TVP distale [28]. Enfin, il ne varie pas au-delà de 3 mois [28]. Le taux de récurrence est dominant dans les 6 premiers mois suivant l'arrêt des anticoagulants [29].

Les autres indicateurs (sexe masculin, D-dimères, thrombose veineuse résiduelle, thrombophilie héréditaire) n'ont pas de valeur individuelle propre [27] ou n'ont pas démontré une efficacité évidente. Des modèles pronostiques de risque de récurrence (HERDOO2, Vienne, DASH) sont ainsi développés [30–32] et pour certains en cours de validation.

Lorsque le patient a eu plus d'un épisode de thrombose proximale ou EP, la durée du traitement est indéfinie si les deux épisodes sont non provoqués [27].

En cas de thrombose distale isolée symptomatique, le traitement anticoagulant est poursuivi pendant 6 semaines si la thrombose est provoquée par un facteur de risque transitoire et au moins 3 mois si elle est non provoquée [2].

Risque hémorragique

Les facteurs de risque hémorragique identifiés sous AVK méritent d'être étudiés sous AOD : âge supérieur à 65 ou 75 ans, antécédents d'hémorragie, cancer avec ou sans métastase, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, anémie, thrombocytopénie, antécédents d'AVC, diabète, traitement antiplaquettaire, instabilité du traitement anticoagulant, comorbidité et réduction de la capacité fonctionnelle, chirurgie récente, chutes fréquentes, abus d'alcool...

Les modèles de risque d'hémorragie majeure ont été principalement étudiés dans l'arythmie par fibrillation atriale avec les AVK et rarement dans la MTEV seule. Une étude de validation de sept modèles cliniques a montré que la performance pour la prédiction du risque d'hémorragie grave est faible et qu'elle ne serait pas meilleure que le jugement clinique [33].

Place des anticoagulants oraux directs

Le [tableau 31.3](#) montre les études comparant le traitement par AOD au placebo (trois études) [5, 34, 35] ou à la warfarine (une seule étude avec le dabigatran) [35] dans la prévention secondaire au-delà des premiers mois. Il existe

une réduction significative du risque de récurrence de MTEV avec les AOD comparativement au placebo au prix d'une augmentation du taux d'hémorragies, sauf pour l'apixaban qui est efficace sur les récurrences quelle que soit la posologie (5 mg 2 fois/j ou 2,5 mg 2 fois/j) sans augmentation du risque hémorragique. Le dabigatran est non inférieur aux AVK et entraîne un risque significativement moins important « d'hémorragies graves ou non graves cliniquement pertinentes ». Le taux d'événements coronaires aigus avec le dabigatran semble plus important que sous AVK, mais comparable au groupe placebo.

Une méta-analyse de comparaison directe et indirecte des antithrombotiques a montré que tous les traitements (AVK, AOD et aspirine [36, 37]) étaient associés à une réduction significative du risque de thrombose en comparaison au placebo ou à l'absence de traitement. L'efficacité de l'aspirine sur la récurrence est plus faible que celle des anticoagulants, alors que celle des AVK (aux posologies ajustées à l'INR entre 2 et 3) est la plus importante, au prix d'un taux d'hémorragie majeure plus élevé [11].

Actuellement, seul le rivaroxaban a l'AMM pour la prévention secondaire après 3, 6 ou 12 mois de traitement anticoagulant.

Tableau 31.3 Essais cliniques randomisés sur le traitement prolongé (étendu) de la MTEV : comparaison AOD avec placebo ou AVK.

Étude (année) Références	Traitements Schéma posologique	Récidives MTEV, y compris EP fatales (%)	EP fatales (%)	Hémorragies graves, y compris fatales (%)	Hémorragies graves ou non graves cliniquement pertinentes (%)	Hémorragies intra-crâniennes (%)	Hémorragies gastro-intestinales (%)	Hémorragies fatales (%)
EINSTEIN-EXT 2010 [5] MTEV traitée 6–12 mois Double aveugle n = 1196	Rivaroxaban 20 mg/j	8/602 (1,3)	0/602	4/598 (0,7)	36/598 (6,0)	0/598	4/598 (0,7)	0/598
	Placebo	42/594 (7,1)	1/594 (0,2)	0/590	7/590 (1,2)	0/590	0/590	0/590
AMPLIFY-EXT (2013) [34] MTEV traitée 6–12 mois Double aveugle n = 2486	Apixaban : 5 mg 2 fois/j	14/813 (1,7)	0/813	1/813 (0,1)	35/813 (4,3)	0/813	2/813 (0,2)	0/813
	2,5 mg 2 fois/j	14/840 (1,7)	0/840	2/840 (0,2)	27/840 (3,2)	0/840	3/840 (0,4)	0/840
	Placebo	73/829 (8,8)	0/829	4/829 (0,5)	22/829 (2,7)	1/829 (0,1)	3/829 (0,4)	0/829
RE-SONATE 2013 [35] MTEV traitée ≥ 3 mois Double aveugle n = 1343	Dabigatran 150 mg 2 fois/j	3/681 (0,4)	Non rapporté	2/681 (0,3)	36/681 (5,3)	Non rapporté	2/681 (0,3)	Non rapporté
	Placebo	37/662 (5,6)	Non rapporté	0/662	12/662 (1,8)	Non rapporté	0/662	Non rapporté
RE-MEDY 2013 [35] MTEV traitée ≥ 3 mois Double aveugle n = 2856	Dabigatran 150 mg 2 fois/j	26/1430 (1,8)	1/1430 (0,1)	13/1430 (0,9)	80/1430 (5,6)	2/1430 (0,1)	5/1430 (0,3)	0/1430
	Warfarine Ajustement INR 2–3	18/1426 (1,3)	1/1426 (0,1)	25/1426 (1,8)	145/1426 (10,2)	4/1426 (0,3)	8/1426 (0,6)	1/1426 (<0,1)

La poursuite au long cours d'un traitement par AOD justifie un contrôle régulier de la fonction rénale.

Enfin, à n'importe quelle phase du traitement et quel que soit le type d'anticoagulant, il est important de réévaluer régulièrement la tolérance et l'efficacité au mieux, en ayant recours à une coordination optimale du parcours de soins et une bonne adhésion des patients (information, observance, éducation thérapeutique).

Références

- [1] Othieno R, Affan MA, Okpo E/ Home versus in-patient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3, CD003076.
- [2] AFSSAPS. Recommandations de bonne pratique : prévention et traitement de la maladie thromboembolique veineuse en médecine. 2009. En ligne, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0d9dde31597a32d4f5c315a7690521.pdf.
- [3] Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9, CD001100.
- [4] Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348 : 1425–34.
- [5] The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363 : 2499–510.
- [6] Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism : a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11 : 21–31.
- [7] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 : 799–808.
- [8] The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 : 1406–15.
- [9] Schulman S, Kearon C, Kakkar AJ, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361 : 2342–52.
- [10] Schulman S, Kakkar AJ, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129 : 764–72.
- [11] Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism : systematic review and network meta-analysis. *Br Med J* 2013; 347 : f5133.
- [12] Pernod G, Elias A, Gouin I, et al. Questions - answers on the use of rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolic disease. *J Mal Vasc* 2012; 37 : 300–10.
- [13] Sie P, Samama CM, Godier A, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with oral direct thrombin or factor Xa inhibitors. *Ann Fr Anesth Rea* 2011; 30 : 645–50.
- [14] Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors. Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP)* - March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106 : 382–93.
- [15] Aissaoui N, Martins E, Mouly S, et al. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol* 2009; 137 : 37–41.
- [16] Anderson CM, Overend TJ, Godwin J, et al. Ambulation after deep vein thrombosis : a systematic review. *Physiother Can* 2009; 61 : 133–40.
- [17] Kahn SR, Shrier I, Kearon C. Physical activity in patients with deep venous thrombosis : a systematic review. *Thromb Res* 2008; 122 : 763–73.
- [18] Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349 : 759–62.
- [19] Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141 : 249–56.
- [20] Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 383 : 880–8.
- [21] Ten Cate-Hoek AJ, Ten Cate H, Tordoir J, et al. Individually tailored duration of elastic compression therapy in relation to incidence of the postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2010; 52 : 132–8.
- [22] Aschwanden M, Jeanneret C, Koller MT, et al. Effect of prolonged treatment with compression stockings to prevent post-thrombotic sequelae : a randomized controlled trial. *J Vasc Surg* 2008; 47 : 1015–21.
- [23] Pernod G, Labarere J, Yver J, et al. EDUC'AVK : reduction of oral anti-coagulant-related adverse events after patient education : a prospective multicenter open randomized study. *J Gen Intern Med* 2008; 23 : 1441–6.
- [24] PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism : the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112 : 416–22.
- [25] Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1 : CD002783.
- [26] Ender T, Haig Y, Kløw NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379 : 31–8.
- [27] Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *Jama* 2014; 311 : 717–28.
- [28] Iorio A, Kearon C, Filippucci E, et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor : a systematic review. *Arch Intern Med* 2010; 170 : 1710–6.
- [29] Boutilier F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment : analysis of individual participants' data from seven trials. *Br Med J* 2011; 342 : d3036.
- [30] Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008; 179 : 417–26.
- [31] Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, et al. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism : the Vienna prediction model. *Circulation* 2010; 121 : 1630–6.
- [32] Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism : a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012; 10 : 1019–25.
- [33] Donze J, Rodondi N, Waeber G, et al. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy : a prospective validation study. *Am J Med* 2012; 125 : 1095–102.
- [34] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 : 699–708.
- [35] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 : 709–18.
- [36] Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366 : 1959–67.
- [37] Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367 : 1979–87.

Thérapeutique de l'embolie pulmonaire

G. Meyer

PLAN DU CHAPITRE

Prise en charge initiale	281	Durée du traitement anticoagulant	287
Traitement au long cours : récurrences, nature des récurrences, hémorragies sous traitement	287	Cancer	291

La prise en charge thérapeutique de l'embolie pulmonaire (EP) est largement superposable à celle de la thrombose veineuse profonde (TVP) proximale, notamment pour ce qui concerne le traitement au long cours, pour lequel les données spécifiques à l'EP sont rares. En revanche, nous possédons de nombreux résultats spécifiques à la prise en charge thérapeutique initiale de l'EP. L'évaluation de la gravité initiale a notamment fait l'objet d'une riche littérature et une classification, ayant des conséquences pratiques dans la prise en charge initiale, a été proposée. Le traitement fibrinolytique et l'interruption cave ont fait l'objet de nouvelles études qui précisent leur place dans la prise en charge initiale. Enfin, la nature des récurrences à l'arrêt du traitement pourrait être différente pour les EP et les TVP, ce qui pourrait moduler la durée du traitement en fonction de la nature de l'événement thrombo-embolique.

Prise en charge initiale

Évaluation de la gravité

Place de la clinique

Les deux principaux déterminants de la mortalité des malades atteints d'EP sont la tolérance hémodynamique et le terrain sous-jacent. La mortalité des malades choqués varie de 25 à 58 % et l'hypotension est un facteur de risque indépendant de mortalité [1-4]. Les autres facteurs de risque de mortalité sont l'âge, l'existence d'une insuffisance respiratoire ou cardiaque chronique et d'un cancer [2]. Un score de gravité reposant sur des éléments exclusivement cliniques (*pulmonary embolism severity index* ou PESI), élaboré à partir d'un registre nord-américain, a fait l'objet de validations dans diverses cohortes [5-7]. Le score augmente avec l'âge, le sexe masculin, le nombre de comorbidités et les

anomalies cliniques (tableau 32.1). Les malades sont divisés en cinq classes de score croissant et la mortalité augmente avec la classe de gravité : de l'ordre de 2,5 % en classe I et II, elle est de 7 % en classe III, de 11 % en classe IV et de 24 % en classe V [5]. En l'absence de signe de gravité clinique et de maladie grave associée, la mortalité hospitalière de l'EP est généralement inférieure à 5 % [8, 9]. Une version simplifiée du score qui ne comprend que six variables (âge > 80 ans, cancer, insuffisance cardiaque ou respiratoire chronique, pression artérielle systolique < 100 mmHg, fréquence

Tableau 32.1 Score de prédiction de mortalité de l'embolie pulmonaire ou *pulmonary embolism severity index* (PESI), d'après Aujesky et al. [5]*.

Facteur de risque de mortalité	Points
Âge	+ 1 par année
Sexe masculin	+ 10
Comorbidités :	
– cancer	+ 30
– insuffisance cardiaque	+ 10
– insuffisance respiratoire chronique	+ 10
Données de l'examen clinique :	
– fréquence cardiaque > 110/min	+ 20
– pression artérielle systolique < 100 mmHg	+ 30
– fréquence respiratoire > 30/min	+ 20
– température < 36 °C	+ 20
– désorientation, obnubilation ou coma	+ 60
– SaO ₂ < 90 % avec ou sans oxygène	+ 20

* Le score définit la classe de gravité : classe I pour un score < 65, classe II pour un score compris entre 66 et 85, classe III pour une valeur comprise entre 86 et 105, classe IV pour une valeur entre 106 et 125 et classe V pour un score > 125.

cardiaque > 110 battements par minute, saturation artérielle en oxygène < 90 %) a une valeur discriminante identique à celle du score initial, le risque de décès à 30 jours étant de l'ordre de 1 % quand le score est égal à 0 et de l'ordre de 10 % chez les malades qui ont au moins une des variables du score [10].

Scanner, échocardiographie et marqueurs biologiques

Certaines données maintenant anciennes suggéraient que l'obstruction vasculaire pulmonaire, le retentissement hémodynamique jugé sur l'échocardiographie ou l'angioscanner thoracique et des taux élevés de peptide natriurétique atrial et de troponine pouvaient identifier un groupe de malades dont le risque de décès ou de complication est plus élevé malgré l'absence de signes de gravité cliniques. Les premières études, résumées dans plusieurs revues systématiques, étaient toutefois limitées par d'importants problèmes méthodologiques [11].

Plusieurs cohortes multicentriques récentes ont toutefois permis de mettre en évidence l'association de la dysfonction ventriculaire droite (qu'elle soit évaluée par l'échocardiographie ou par le scanner), de l'élévation de la troponine et du BNP (*brain natriuretic peptide*) avec le pronostic à court terme de l'embolie pulmonaire [12–14]. La majorité des études indiquent que ces éléments apportent une information pronostique indépendante des données cliniques et pourraient participer à l'évaluation de la gravité indépendamment des scores cliniques [14–16]. Des scores combinant données cliniques, biologiques et écho- ou scannographiques ont été élaborés mais pas encore validés dans des cohortes indépendantes [12, 14].

Comment apprécier la gravité de l'embolie pulmonaire en pratique ?

Les recommandations de la Société européenne de cardiologie suggèrent de distinguer trois groupes de gravité [17]. Les EP à haut risque sont définies par une hypotension artérielle persistant plus de 15 minutes ou par des signes périphériques de choc nécessitant l'administration de catécholamines. Les EP responsables d'une dilatation des cavités droites ou d'un taux élevé de troponine, de BNP ou de pro-BNP, sans signe clinique de choc, sont considérées comme ayant un risque intermédiaire de mortalité. Enfin, l'EP est considérée comme étant à faible risque en l'absence de signes cliniques et de signes paracliniques de gravité [17].

Traitement symptomatique des formes graves

Oxygénothérapie et ventilation mécanique

L'hypoxémie est facilement corrigée par l'oxygénothérapie nasale. Les indications de la ventilation mécanique sont rares. Il s'agit des troubles de conscience secondaires au bas débit, ou des arrêts cardiorespiratoires. Un faible volume courant et une pression expiratoire nulle sont utilisés afin d'éviter une augmentation trop marquée des pressions intrathoraciques.

Expansion volémique

L'utilisation de l'expansion volémique repose sur l'application de la loi de Starling au ventricule droit. Cependant, deux phénomènes peuvent limiter le bénéfice attendu d'un tel traitement sur le débit cardiaque : l'interdépendance ventriculaire, qui fait chuter la précharge ventriculaire gauche en raison de la compression des cavités cardiaques gauches par les cavités droites dilatées et l'ischémie ventriculaire droite, secondaire à la diminution du gradient de perfusion coronaire droit, lui-même lié à l'augmentation des pressions intra-murales du ventricule droit. Une amélioration significative de l'index cardiaque après remplissage par 500 mL de macromolécules administrés en 15 minutes a toutefois été rapportée [18]. Un remplissage modéré peut donc être administré en présence d'une insuffisance circulatoire aiguë liée à une EP.

Inotropes

Les inotropes sont indiqués quand le choc persiste malgré l'expansion volémique. La dobutamine semble être la drogue la plus appropriée. À la dose de $8 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$, elle augmente l'index cardiaque de plus de 30 % chez les patients souffrant d'EP massive [19]. Des études expérimentales ont démontré que la noradrénaline restaure le débit cardiaque d'animaux hypotendus à la suite d'une EP massive. Aucune étude clinique n'a évalué son efficacité chez l'Homme dans cette circonstance. Son utilisation semble devoir être réservée à la persistance d'une hypotension artérielle profonde malgré l'expansion volémique et la dobutamine à forte dose ($> 15 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$).

Mesures générales

Quand l'EP est bien tolérée, il n'y a pas de raison d'alter les malades. En revanche, il paraît plus prudent de ne pas mobiliser les malades atteints d'EP grave en raison de leur instabilité hémodynamique. Il faut également éviter le recours systématique aux voies veineuses profondes non ou difficilement compressibles (voie sub-clavière) et aux ponctions artérielles, souvent source de complications hémorragiques quand une fibrinolyse est administrée [20].

Traitement anticoagulant initial

Le traitement anticoagulant initial de l'EP repose sur l'héparine non fractionnée (HNF), les héparines de bas poids moléculaire (HBPM), le fondaparinux ou le rivaroxaban. Le risque de décès attribué à l'EP étant maximal dans les premières heures d'hospitalisation, il est recommandé de débiter le traitement avant les résultats des tests diagnostiques objectifs en cas de suspicion clinique forte [21].

Héparine non fractionnée

Seule l'étude de Barritt et Jordan a comparé héparine et absence de traitement dans l'EP [22]. Malgré de nombreuses insuffisances méthodologiques, cette étude met en évidence une réduction importante du risque de décès chez les patients qui reçoivent de l'héparine. C'est sur ces résultats, mais aussi sur ceux de plusieurs essais menés dans les TVP, que l'on a longtemps considéré l'HNF intraveineuse comme le traitement de référence de l'EP.

L'HNF reste le traitement conseillé en cas d'insuffisance rénale sévère définie par une clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min. Les modalités pratiques d'administration sont identiques à celles proposées pour la thrombose veineuse.

Dans l'étude FIDO, qui compare HBPM et HNF administrée par voie sous-cutanée à dose fixe ($250 \text{ UI} \times \text{kg}^{-1} \times 2 \times \text{j}^{-1}$), il n'y a pas de différence significative en termes de récurrence ou d'accident hémorragique entre les deux traitements [23]. Cent trente-quatre (19 %) des patients de l'étude ont une EP symptomatique mais ne font pas l'objet d'une analyse séparée. L'HNF à dose fixe n'a donc pas été suffisamment évaluée dans l'EP.

Héparines de bas poids moléculaire

L'étude THESEE est la seule étude comparant une HBPM à l'HNF exclusivement chez des malades atteints d'EP aiguë symptomatique [8]. Il s'agit d'une étude multicentrique randomisée, ouverte, comparant la tinzaparine, administrée par voie sous-cutanée, à dose fixe de $175 \text{ UI anti-Xa} \times \text{kg}^{-1} \times \text{j}^{-1}$ en une injection, à l'HNF, administrée par voie veineuse à une dose adaptée afin d'obtenir un TCA entre 2 et 3 fois le témoin. Un relais par AVK est associé entre le 1^{er} et le 3^e jour de traitement et poursuivi au moins 3 mois. Six cent douze patients atteints d'EP aiguë symptomatique à risque faible ou intermédiaire ont été inclus. Le critère principal d'évaluation est un critère combiné associant décès, récurrences thrombo-emboliques veineuses et hémorragies majeures. L'incidence de ces événements est faible et ne diffère pas significativement entre les deux groupes, ni à J8 (3,0 % dans le groupe tinzaparine contre 2,9 % dans le groupe contrôle) ni à J90 (5,9 % dans le groupe tinzaparine contre 7,1 % dans le groupe contrôle).

Une méta-analyse collige les résultats de 12 essais comparant HNF et HBPM chez des patients ayant une TVP ou une EP, d'où sont extraites les données concernant 1951 patients atteints d'EP. Cette dernière devait être prouvée objectivement mais pouvait être symptomatique ou asymptomatique chez un malade ayant par ailleurs une TVP symptomatique. Les résultats indiquent une tendance statistiquement non significative à une réduction des récurrences (RR : 0,68 ; IC95 % : 0,42-1,09), des hémorragies majeures (RR : 0,67 ; IC95 % : 0,36-1,27), et de la mortalité (RR : 0,77 ; IC95 % : 0,52-1,55) chez les malades traités par HBPM [24].

Fondaparinux

Le fondaparinux à posologie fixe adaptée au poids (5 mg pour les malades de moins de 50 kg, 7,5 mg pour ceux pesant entre 50 et 100 kg et 10 mg pour ceux pesant plus de 100 kg) a été comparé à l'HNF par voie veineuse adaptée au TCA dans une étude multicentrique randomisée en ouvert dans laquelle 2213 patients ayant une EP symptomatique à risque faible ou intermédiaire ont été inclus [9]. Un AVK était associé dans les deux groupes entre le 1^{er} et le 3^e jour de traitement et poursuivi au moins 3 mois. La non-infériorité du fondaparinux est démontrée avec une différence de -1,2 % (IC95 % : -3,0 à 0,5 %) pour le taux de récurrence thrombo-embolique à 3 mois (3,8 % dans le groupe fondaparinux contre 5,0 % dans le groupe contrôle) et un taux d'hémorragie majeure à 3 mois comparable (2,0 % dans le groupe fondaparinux contre 2,4 % dans le groupe contrôle) [9].

Anticoagulants oraux directs

Parmi les quatre anticoagulants oraux directs (AOD) qui ont fait l'objet de grandes études de phase III dans la maladie veineuse thrombo-embolique, seul le rivaroxaban a fait l'objet d'une évaluation spécifique dans le traitement de l'EP. Dans l'étude EINSTEIN-PE, le rivaroxaban, administré d'emblée à la dose de 15 mg 2 fois/j pendant 3 semaines puis à la dose de 20 mg 1 fois/j pendant 3 à 12 mois, a été comparé à une HBPM relayée par un AVK [25]. L'étude a été conduite en ouvert et les événements critiques ont été évalués à l'aveugle des traitements. Dans les deux groupes, la randomisation pouvait avoir lieu dans les 72 heures suivant le début du traitement, la majorité des malades avaient donc reçu une héparine avant le début du traitement à l'étude. Au total, 2420 patients ont été traités par rivaroxaban et 2413 ont reçu une HBPM relayée par un AVK. La majorité des malades des deux groupes ont été traités pendant 6 mois. Chez les patients du groupe contrôle, l'INR était en zone thérapeutique (2,0 à 3,0) pendant 62,7 % du temps, un chiffre bien plus élevé que dans la pratique courante en France. Une récurrence thrombo-embolique a été observée chez 50 patients (2,1 %) du groupe rivaroxaban pendant la période thérapeutique et chez 44 patients (1,8 %) du groupe contrôle, ce qui a permis de conclure à la non-infériorité du rivaroxaban. Le critère principal de sécurité était constitué par les saignements majeurs et cliniquement significatifs qui sont survenus chez 249 patients (10,3 %) traités par rivaroxaban et chez 274 patients (11,4 %) du groupe contrôle (HR : 0,90 ; IC95 % : 0,76-1,07 ; p = 0,23). Une hémorragie majeure est survenue chez 26 patients (1,1 %) du groupe rivaroxaban et chez 52 patients (2,2 %) du groupe contrôle (HR : 0,49 ; IC95 % : 0,31-0,79 ; p = 0,003) [25]. Les études qui ont évalué le dabigatran, l'apixaban et l'edoxaban chez des malades atteints de maladie veineuse thrombo-embolique ont obtenu des résultats sensiblement identiques : non-infériorité des nouvelles molécules en termes d'efficacité et avantage le plus souvent significatif en termes de sécurité sur les hémorragies graves (pour l'apixaban) ou cliniquement significatives (pour le dabigatran, l'edoxaban et l'apixaban) [26-28]. Plus de 30 % des malades inclus dans ces essais étaient atteints d'EP ; même si les résultats ont été donnés pour l'ensemble des malades, les analyses de sous-groupes disponibles pour les trois molécules dans le sous-groupe de malades atteints d'EP indiquent que les résultats obtenus sont superposables à ceux de la population globale des études. Les résultats du sous-groupe de malades atteints d'une EP de gravité intermédiaire inclus dans l'étude Hokusai semblent même suggérer un bénéfice de l'edoxaban par rapport au traitement classique dans ce sous-groupe spécifique [28]. Ces grandes études de phase III indiquent donc une excellente efficacité et sécurité d'emploi des AOD dans le traitement de l'EP. Soulignons toutefois que les populations de ces essais étaient sélectionnées, composées de malades le plus souvent jeunes et indemnes de comorbidités, atteints le plus souvent de maladie veineuse thrombo-embolique idiopathique. Enfin, comme indiqué plus haut, le traitement de référence était mieux équilibré dans ces essais qu'il ne l'est dans la vie courante dans notre pays.

Traitement fibrinolytique

Le traitement fibrinolytique induit une amélioration hémodynamique bien plus rapide que le traitement anticoagulant mais est également la source d'un plus grand nombre de complications hémorragiques graves. Ses effets sur les récides thrombo-emboliques et la mortalité demeurent incertains. Si ses bénéfices semblent supérieurs à ses risques en présence d'une EP grave, la situation était jusqu'ici beaucoup moins claire pour les embolies de risque intermédiaire.

Effets du traitement fibrinolytique sur l'hémodynamique et l'obstruction vasculaire pulmonaire

Le traitement fibrinolytique désobstrue l'artère pulmonaire plus rapidement que l'héparine. L'obstruction vasculaire pulmonaire diminue significativement après 2 heures de traitement par l'activateur tissulaire du plasminogène recombinant (*recombinant tissue plasminogen activator* ou rt-PA), alors qu'aucune modification n'est observée sous héparine [29]. La différence de désobstruction en faveur du rt-PA persiste 24 heures après le début du traitement [30]. En revanche, 7 jours après, aucune différence n'est retrouvée [29]. La désobstruction vasculaire se traduit par une baisse des résistances artérielles pulmonaires mesurable dès la première heure de traitement fibrinolytique, alors qu'aucune amélioration hémodynamique n'est observée après 24 heures de traitement par l'héparine [29].

Effet du traitement fibrinolytique sur la mortalité, les récides thrombo-emboliques et les hémorragies graves

Description des essais contrôlés

Avant la parution de l'étude PEITHO, 11 essais avaient comparé l'héparine à son association au traitement fibrinolytique à la phase aiguë de l'EP (tableau 32.2) [29–39].

Ils ont été résumés dans quatre méta-analyses [40–43]. Le diagnostic est confirmé objectivement dans tous ces essais, au moyen de méthodes invasives sept fois sur onze, mais les récides thrombo-emboliques ne sont confirmées objectivement que dans deux essais. Les populations incluses sont hétérogènes, six essais n'ont inclus que des patients cliniquement stables dont seule une partie a des signes de dysfonction droite. Quatre essais ont inclus des malades en état de choc, toujours minoritaires, et des malades cliniquement stables et une seule étude n'a inclus que des malades en état de choc, mais son effectif est particulièrement faible (n = 8) [35]. Le traitement à l'étude varie d'un essai à l'autre (voir tableau 32.1) et le comparateur est toujours l'HNF, qui est également administrée aux patients du groupe fibrinolyse. L'effectif total des 11 essais n'est que de 748 patients : 254 dans les cinq essais qui ont inclus des malades choqués et 494 dans les six essais qui n'ont inclus que des malades stables.

Résultats globaux

Quand les 11 essais sont pris en compte, aucune différence de mortalité n'est observée entre les deux groupes. Le traitement fibrinolytique est associé à un rapport de cotes de 0,70 (IC95 % : 0,37–1,30) pour la mortalité. De même, le traitement fibrinolytique ne réduit pas significativement les récides thrombo-emboliques (rapport de cotes : 0,67 ; IC95 % : 0,33–1,37) [43]. L'incidence des saignements graves (définis de façon variable d'une étude à l'autre mais comprenant le plus souvent les hémorragies intracérébrales et les hémorragies à l'origine d'une transfusion, d'une interruption du traitement, d'un décès ou d'une intervention chirurgicale) varie de 0 à plus de 20 % dans les groupes traités par héparine (moyenne de 12,5 %) et de 0 à 30 % chez les malades fibrinolisés (moyenne de 20 %). Cette différence n'est pas significative (rapport de cotes : 1,42 ; IC95 % : 0,81–1,46) [43].

Tableau 32.2 Description des essais randomisés comparant héparine et son association au traitement fibrinolytique dans l'embolie pulmonaire.

Essai	n	Malades choqués (n)	Ouvert/placebo	Fibrinolytique	Diagnostic
UPET, 1973 [31]	160	11	Placebo	Urokinase	Invasif
Tibbutt, 1974 [39]	30	14	Ouvert	Streptokinase	Invasif
Ly, 1978 [37]	25	2	Ouvert	Streptokinase	Invasif
Dotter, 1979 [33]	31	2	Ouvert	Streptokinase	Invasif
Marini, 1988 [38]	30	Stables	Ouvert	Urokinase	Invasif
PIOPED, 1990 [32]	13	Stables	Placebo	rt-PA	Invasif
Levine, 1990 [34]	58	Stables	Placebo	rt-PA	Invasif ou non
Dalla-Volta, 1992 [29]	36	Stables	Ouvert	rt-PA	Invasif
Goldhaber, 1993 [30]	101	Stables	Ouvert	rt-PA	Principalement non invasif
Jerjes Sanchez, 1995 [35]	8	8	Ouvert	Streptokinase	Non invasif
Konstantinides, 2002 [36]	256	Stables	Placebo	rt-PA	Principalement non invasif
Meyer, 2014 [44]	1006	Stables	Placebo	Métalyse	Non invasif

Embolie pulmonaire à haut risque

Cinq essais ont inclus des malades en état de choc, cinq ont inclus des malades choqués et des malades cliniquement stables sans que le devenir des premiers ne puisse être analysé séparément [31, 33, 35, 37, 39]. Une seule étude n'a inclus que des EP à haut risque mais a été interrompue après huit inclusions, les quatre malades traités par héparine étant décédés rapidement, mais ils semblent plus graves que ceux qui ont reçu de la streptokinase et qui ont survécu [35]. L'analyse des 254 malades inclus dans ces cinq essais montre une forte tendance, non significative, à une baisse de la mortalité chez les patients traités par fibrinolyse (rapport de cotes : 0,47 ; IC95 % : 0,20-1,10) [43]. Les échecs, définis par la survenue d'une récidive embolique ou d'un décès, sont significativement plus rares parmi les malades fibrinolytés (rapport de cotes : 0,45 ; IC95 % : 0,22-0,92), mais toutes les récidives ne sont pas confirmées objectivement. En revanche, le traitement fibrinolytique augmente le risque d'hémorragie grave (rapport de cotes : 1,98 ; IC95 % : 1,00-3,92) [43]. Il faut toutefois souligner que ces essais ont tous eu recours à des méthodes diagnostiques et une surveillance hémodynamique invasives. La majorité des complications hémorragiques a comme origine le point de ponction vasculaire, ce qui explique également la fréquence élevée des hémorragies chez les patients traités par héparine. L'utilisation de fibrinolytiques à forte posologie pendant des durées de 12 à 24 heures explique vraisemblablement aussi le chiffre élevé des saignements.

Ces données ont motivé différents groupes d'experts à recommander la fibrinolyse dans les EP à haut risque [17, 21]. Ces recommandations sont toutefois faites avec une force variable : grade IIB dans le texte de l'*American Consensus Conference of Chest Physicians* et grade IA dans celui de la Société européenne de cardiologie.

Embolie pulmonaire à risque intermédiaire

Jusqu'à la récente parution de l'essai PEITHO, le plus grand essai comparant fibrinolyse et héparine avait inclus 256 malades atteints d'EP cliniquement bien tolérée, randomisés en deux groupes qui recevaient soit de l'héparine soit de l'héparine et du rt-PA [36]. La mortalité s'élevait à 3,4 % chez les malades fibrinolytés et à 2,2 % chez ceux du groupe contrôle, une différence non significative. Le taux de mortalité et d'escalade thérapeutique (fibrinolyse secondaire ou traitement inotrope), qui constituait le critère principal de jugement, était plus élevé chez les malades traités par héparine (24,6 % contre 11 % ; $p = 0,006$) principalement en raison d'un recours plus fréquent à la fibrinolyse en deuxième intention [36]. L'absence de différence de mortalité doit toutefois être interprétée en fonction de la faible gravité des EP incluses dans cet essai. Seuls 31 % des malades avaient une défaillance droite établie sur des critères échocardiographiques, ce qui explique la faible mortalité observée dans le groupe contrôle, d'où le manque de puissance de l'essai. Cinq autres études avaient également comparé héparine et fibrinolyse chez des malades cliniquement stables [29, 30, 32, 34, 38]. Certains malades inclus dans ces essais semblaient effectivement répondre aux critères d'EP à risque intermédiaire, mais une majorité était atteinte d'EP à faible risque sans dilatation des cavités droites. L'échocardiographie

n'était pas systématiquement réalisée dans ces essais, et les biomarqueurs n'étaient pas encore disponibles, si bien que les caractéristiques des malades demeurent finalement assez peu précises. Ces six études ont fait l'objet d'une méta-analyse portant sur 494 patients (voir [tableau 32.2](#)) [43]. Ni la mortalité, ni les hémorragies graves ne diffèrent significativement entre les malades fibrinolytés et ceux du groupe contrôle [43].

Ces essais sont donc limités par leur manque de puissance lié au faible nombre de malades et à l'inclusion d'une population dont le risque de mortalité est trop faible.

L'essai PEITHO est une étude contrôlée, randomisée, réalisée en double aveugle, portant sur 1 006 malades atteints d'EP compliquée d'une franche dilatation des cavités droites et d'une élévation de la troponine, qui reçoivent soit de l'héparine et un placebo soit de l'héparine et de la ténecteplase [44]. Le critère de jugement principal défini comme la mortalité ou la survenue d'un état de choc durant les sept premiers jours après l'inclusion dans l'essai est survenu chez 5,6 % des patients du groupe contrôle et chez 2,6 % des patients du groupe ténecteplase, une différence significative ($p = 0,015$). La différence d'efficacité était principalement liée à la réduction des états de choc, en revanche, la mortalité n'était pas significativement plus basse dans le groupe fibrinolyté. Le gain en efficacité est contrebalancé par une augmentation significative des hémorragies graves (11,5 % dans le groupe ténecteplase contre 2,4 % dans le groupe contrôle, $p < 0,001$) et des hémorragies intracérébrales (2,4 % dans le groupe ténecteplase contre 0,2 % dans le groupe contrôle, $p = 0,03$). Le risque hémorragique est plus élevé chez les malades âgés de plus de 75 ans ; le rapport risque/bénéfice est nettement défavorable dans le groupe des malades âgés. Ces résultats suggèrent de réserver le traitement fibrinolytique à des malades jeunes à faible risque hémorragique [44].

Contre-indications du traitement fibrinolytique

Les principales contre-indications du traitement fibrinolytique sont détaillées dans l'[encadré 32.1](#).

Encadré 32.1 Contre-indications au traitement fibrinolytique au cours de l'embolie pulmonaire

Contre-indications absolues

- Hémorragie active non contrôlable
- Accident ischémique cérébral de moins de 2 mois
- Hémorragie intracrânienne spontanée quelle que soit la date

Contre-indications relatives

- Chirurgie majeure, accouchement, biopsie profonde, ponction d'un vaisseau non compressible datant de moins de 10 jours
- Traumatisme datant de moins de 15 jours
- Neurochirurgie ou chirurgie ophtalmologique datant de moins d'un mois
- Hypertension sévère (systolique >180 mmHg, diastolique >120 mmHg)
- Plaquettes <100 000/mm³
- Endocardite

Modalités d'administration

L'administration d'urokinase ou de streptokinase pendant 12 à 24 heures produit une amélioration hémodynamique plus lente que le rt-PA administré pendant 2 heures [45, 46]. Ce dernier semble également entraîner moins d'accidents hémorragiques graves que les protocoles d'administration prolongée d'urokinase et de streptokinase. La perfusion intraveineuse périphérique de 100 mg de rt-PA en 2 heures est le protocole d'administration de la fibrinolyse le mieux documenté dans la littérature. L'urokinase à la dose de 3 MUI administrée sur 2 heures, la streptokinase à la dose de 1,5 MUI sur 2 heures et le rt-PA à la dose de 0,6 mg/kg administrée en 15 minutes semblent être moins rapidement efficaces, mais les deux derniers entraînent probablement moins de complications hémorragiques [47–49]. Les hémorragies observées dans ces études sont particulièrement fréquentes notamment en raison de la surveillance hémodynamique invasive utilisée pour évaluer l'efficacité des protocoles testés. Enfin, les études n'ont généralement pas une puissance suffisante pour mettre en évidence des différences dans la fréquence des complications hémorragiques.

En résumé, le rt-PA à la posologie de 100 mg administrée en 2 heures semble produire l'amélioration hémodynamique la plus rapide quel que soit le comparateur. Ce gain est probablement cliniquement significatif en présence d'un état de choc franc. En revanche, une posologie de rt-PA plus faible (0,6 mg/kg), administrée en 15 minutes, et la streptokinase (1,5 MUI) administrée en 2 heures semblent associées à un risque hémorragique plus faible. Cette différence est probablement à prendre en compte quand l'indication de la fibrinolyse est incertaine (choc contrôlé sous inotropes) et quand il existe des facteurs de risque hémorragiques.

Embolectomie chirurgicale

L'embolectomie ne se discute que chez les rares malades dont l'état de choc persiste malgré le traitement symptomatique et la fibrinolyse ou lorsque celle-ci est contre-indiquée. Dans notre expérience, ces patients représentent moins de 3 % de ceux admis pour EP grave [50]. La technique de référence reste l'embolectomie chirurgicale réalisée par un abord direct de l'artère pulmonaire sous circulation extracorporelle. La mortalité opératoire reste de l'ordre de 30 à 40 % et s'élève encore quand un arrêt cardiaque est survenu avant l'intervention [50]. L'embolectomie chirurgicale sans circulation extracorporelle, comme initialement décrite par Trendelenburg, n'a plus cours actuellement. La mortalité opératoire était de l'ordre de 70 %.

Embolectomie par cathéter

L'embolectomie par cathéter peut être réalisée au moyen d'appareillages divers. L'expérience clinique de ce type de procédure est le plus souvent limitée. L'action du cathéter est souvent associée à une fibrinolyse, si bien qu'il est difficile de préciser quelle part d'amélioration revient à l'embolectomie [51]. Jusqu'à présent, ces méthodes n'avaient jamais été comparées à la poursuite du traitement symptomatique et les séries publiées restaient peu nombreuses et rassemblaient de faibles effectifs. La mortalité était de l'ordre de 15 % chez des malades de gravité variable [52]. La méthode

la plus récemment développée associe une fibrinolyse locale avec des doses de rt-PA variant de 17 à 35 mg et un traitement par ultrasons délivrés par deux cathéters placés dans les artères pulmonaires droite et gauche. La durée du traitement varie de 15 h à plus de 24 h dans plusieurs séries qui rassemblent un total de 197 malades; dans ces conditions, on réduit le rapport des diamètres ventriculaires de l'ordre de 30 %, chiffre comparable à celui obtenu par un bolus systémique de ténecteplase [53]. Cette méthode a été comparée au traitement anticoagulant chez 59 malades atteints d'EP de gravité intermédiaire dans un essai randomisé. Le rapport des diamètres ventriculaires a diminué de $1,28 \pm 0,19$ à $0,99 \pm 0,17$ après 24 h ($p < 0,001$) dans le groupe expérimental, alors qu'il n'a pas varié significativement chez les patients traités par héparine ($1,20 \pm 0,14$ avant traitement *versus* $1,17 \pm 0,20$ après 24 h, $p = 0,31$) [54]. Ces résultats demandent évidemment à être confirmés sur des critères cliniques; de plus, la mise en œuvre pratique de cette technique n'est pas évidente en raison de son coût; enfin, son délai d'action paraît trop long pour qu'elle soit proposée à des patients atteints d'EP grave.

Interruption cave

Les indications de l'interruption cave se limitent aux contre-indications formelles au traitement anticoagulant et, de façon plus discutable, aux récides sous traitement adapté. Dans ce dernier cas, il n'est en effet pas certain que l'interruption cave soit plus efficace que le renforcement du traitement anticoagulant (remplacement de l'AVK par une HBPM, augmentation de la dose d'HBPM chez un malade recevant déjà une HBPM ou augmentation de l'INR cible chez un malade recevant un AVK). Depuis l'essai PREPIC, on sait que l'association d'un filtre cave définitif au traitement anticoagulant n'a pas d'effet clinique déterminant, la réduction initiale des récides emboliques chez les malades porteurs d'un filtre étant compensée à long terme par une augmentation des thromboses veineuses une fois le traitement anticoagulant interrompu [55, 56]. L'essai PREPIC-II a testé un nouveau type de filtre, dit optionnel, qui peut être retiré après quelques semaines. Des malades atteints d'EP ayant un risque élevé de mortalité (malades âgés, insuffisance cardiaque ou respiratoire sous-jacente, embolie associée à un cancer ou embolie de risque intermédiaire) ont été randomisés en deux groupes, les uns recevaient un traitement anticoagulant conventionnel et les autres, le même traitement associé au filtre cave optionnel. Les premiers résultats ont fait l'objet d'une communication en congrès, ils démontrent que l'adjonction d'un filtre au traitement anticoagulant ne diminue pas de façon significative les récides d'embolie pulmonaire ni la mortalité [57]. Ce deuxième essai randomisé confirme l'absence d'indication du filtre cave quand un traitement anticoagulant peut être administré, ceci même en présence d'une embolie pulmonaire accompagnée de facteurs de risque de récidence.

Peut-on traiter certaines embolies pulmonaires à domicile ?

Plusieurs cohortes rapportent le devenir de malades atteints d'EP traités de façon ambulatoire. Une revue systématique

résume les résultats de 13 études de ce type qui ont évalué 1 657 malades atteints d'EP qui ont été hospitalisés moins de 24 heures [58]. À 3 mois, le taux de récurrence thrombo-embolique était de 1,7 % (IC95 % : 0,9–3,1), celui des hémorragies majeures de 0,97 % (IC95 % : 0,6–1,6) et la mortalité était de 1,9 % (IC95 % : 0,8–4,6). Les malades étaient sélectionnés sur un faible risque de récurrence d'hémorragie ou de décès déterminé soit de façon empirique soit sur un score de gravité. La sécurité d'une prise en charge ambulatoire des malades à faible risque a été évaluée dans un essai randomisé. Dans cet essai, 339 malades atteints d'EP dont le score PESI était inférieur à 3 ont été randomisés pour être traités de façon conventionnelle à l'hôpital ou pour être traités de façon ambulatoire après une durée d'hospitalisation inférieure à 24 heures [59]. Aucune récurrence thrombo-embolique, aucun saignement ni aucun décès n'ont été signalés chez les 168 malades traités de façon conventionnelle; en revanche, une récurrence (0,6 %), trois hémorragies (1,8 %) et un décès (0,6 %) sont survenus dans le groupe traité de façon ambulatoire [59]. Les auteurs ont conclu à la non-infériorité du traitement ambulatoire, mais la relative faiblesse de l'effectif analysé doit rendre l'interprétation de ce résultat prudente. Il semble toutefois encore prématuré de mettre cette stratégie en pratique sans avoir dans un premier temps organisé le parcours de soin de ces malades. Enfin, la définition des malades dont le risque de complication est suffisamment faible pour envisager une prise en charge ambulatoire n'est pas encore parfaitement définie. Lorsqu'aucun des éléments du score PESI n'est présent, ce qui est le cas chez 22 % des patients, la mortalité à 30 jours est de 0,6 % (voir [tableau 32.1](#)) mais il est difficile à utiliser en pratique [5]. La version simplifiée du PESI pourrait également être employée, mais elle est moins bien validée [10]. D'autres équipes suggèrent d'utiliser un certain nombre de critères qui reflètent d'avantage la charge en soins que la gravité clinique [60].

Traitement au long cours : récidives, nature des récidives, hémorragies sous traitement

Dans une analyse de 25 études prospectives qui ont inclus des patients atteints de TVP ou d'EP traités pendant 3 mois, le taux de récurrence embolique mortelle sous traitement est de 0,4 % (IC95 % : 0,2–0,6) chez les malades dont l'événement initial est une TVP et de 1,5 % (IC95 % : 0,9–2,2) chez ceux qui sont traités pour EP [61]. Dans la même analyse, le taux de récurrence après 3 mois de traitement incluant les récurrences fatales et non fatales est de 5,3 % pour les TVP et de 4,7 % pour les EP. Ces chiffres suggèrent que le risque de récurrence sous traitement n'est pas plus élevé pour les EP mais que les conséquences de ces récurrences sont plus graves, comme en témoigne la létalité des récurrences thrombo-emboliques qui est de 5,6 % (IC95 % : 2,8–10,1) après TVP et de 29,5 % (IC95 % : 18,6–42,8) après EP [61].

Dans les essais les plus récents qui ont évalué le fondaparinux, l'idraparinux et les anticoagulants oraux directs, le taux de récurrence thrombo-embolique est sensiblement le même que l'événement initial soit une EP ou une TVP [9, 25–27, 62–64]. Dans certaines de ces études, la nature de la récurrence sous traitement varie parfois selon celle de l'événement ini-

tial et prend alors plus souvent la forme d'une nouvelle EP quand l'événement initial est une EP et d'une nouvelle TVP quand le premier événement est une TVP [9]. Cette notion n'est toutefois pas retrouvée dans tous les essais [25, 63, 64].

Ces résultats suggèrent que le risque de récurrence sous traitement n'est pas plus élevé après une EP que dans les suites d'une TVP. L'influence de l'événement initial sur la nature des récurrences n'est pas retrouvée dans tous les essais récents.

Durée du traitement anticoagulant

En dehors d'une exception, les essais qui ont cherché à définir la durée optimale du traitement anticoagulant ont inclus des malades atteints de TVP, le plus souvent proximale, accompagnée ou non d'EP et des malades atteints d'EP, toujours minoritaires. Les résultats, en termes de récurrence et de létalité, sont habituellement considérés de manière globale, si bien que les recommandations sur la durée du traitement sont les mêmes pour les TVP proximales et les EP. Cette approche est cohérente avec l'opinion dominante qui considère que la TVP et l'EP ne sont que deux manifestations d'une seule entité, la maladie veineuse thrombo-embolique.

Recommandations

Les recommandations internationales les plus récentes distinguent la maladie veineuse thrombo-embolique provoquée par un événement majeur transitoire (chirurgie notamment) qui doit être traitée 3 mois, les formes liées à un facteur de risque persistant (cancer notamment) qui doivent être traitées tant que le facteur de risque persiste et les formes idiopathiques ou secondaires à un facteur de risque mineur (voyage prolongé, contraception...) qui doivent être traitées au moins 3 mois et pour lesquelles un traitement plus prolongé est suggéré chez les malades dont le risque hémorragique est faible [21]. Cette suggestion repose sur des bases un peu fragiles, essentiellement sur l'étude de Kearon, qui a été interrompue précocement et dans laquelle le groupe traité de façon prolongée n'a pas été suivi au-delà de la période thérapeutique et sur la deuxième étude du même groupe qui a comparé le traitement AVK conventionnel à un traitement moins intensif, dans laquelle la majorité des malades est atteinte de maladie veineuse thrombo-embolique récidivante [65, 66]. Les malades inclus dans ces études sont relativement jeunes (moins de 60 ans) et ont un faible risque hémorragique. Les malades traités par antiplaquettaires en sont habituellement exclus [65]. Le suivi du traitement permet également d'obtenir un INR dans les valeurs cibles pendant près de 70 % du temps de traitement, ce qui réduit considérablement le risque hémorragique par rapport à la pratique habituelle [65, 66]. Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, un groupe sollicité par l'AFSSAPS propose un traitement de 6 mois après un premier épisode de TVP ou d'EP idiopathique et de moduler cette durée selon la présence de facteurs de risque de récurrence ou de risque hémorragique [67].

Nous envisagerons dans un premier temps les résultats des essais contrôlés qui sous-tendent les recommandations internationales, puis les éléments qui peuvent guider la décision de prolonger ou d'interrompre le traitement anticoagulant d'une EP idiopathique après la période initiale minimale de 3 ou 6 mois.

Résultats des essais contrôlés sur la durée optimale de traitement d'une embolie pulmonaire

Des données sur la durée optimale du traitement de l'EP sont disponibles dans quatre essais thérapeutiques [68–71]. Une seule étude est exclusivement consacrée au traitement de l'EP [70]. Trois cent vingt-six malades sont inclus après avoir reçu 3 mois de traitement et sont randomisés en deux groupes. Le traitement est interrompu dans un groupe et poursuivi dans l'autre, pendant 3 mois quand l'EP est provoquée et 9 mois quand elle est idiopathique. Les malades sont suivis pendant 33,8 mois en moyenne, soit plusieurs mois après l'arrêt du traitement dans les deux groupes. L'incidence des récurrences thrombo-emboliques est de 3,1 % par année dans le groupe traité de façon prolongée et de 4,1 % par année dans le groupe dont le traitement est interrompu au bout de 3 mois, sans différence significative entre les deux groupes (RR : 0,81 ; IC95 % : 0,42–1,56) [70]. De façon intéressante, la même absence de différence est retrouvée dans le sous-groupe des 181 malades atteints d'EP idiopathique (RR : 0,99 ; IC95 % : 0,45–2,16) [70]. Dans une autre étude, 162 malades atteints de maladie veineuse thrombo-embolique sont randomisés pour recevoir un placebo ou la poursuite des AVK après avoir reçu au moins 3 mois de traitement. Parmi eux, 41 sont traités pour EP ; 22 de ces derniers reçoivent un placebo et cinq ont une récurrence durant le suivi (22,7 %), 19 sont traités et un seul a récidivé [69]. La faiblesse de ces effectifs empêche toute comparaison valide. Il faut également souligner que les patients traités ne sont pas suivis après l'arrêt du traitement.

Dans une autre étude randomisée, 897 malades atteints de TVP ou d'EP ont reçu soit 6 semaines soit 6 mois de traitement et ont été suivis pendant 2 ans [68]. L'incidence des récurrences était de 20,5 % parmi les 107 malades atteints d'EP, ce chiffre était de 26,8 % chez les 56 malades traités pendant 6 semaines et de 7 % chez ceux qui avaient été traités pendant 6 mois.

Dans l'étude de prolongation de traitement par idraparin, 1 215 malades atteints de TVP ou d'EP qui avaient reçu 6 mois de traitement ont reçu de l'idraparin ou un placebo pendant 6 mois supplémentaires [63]. Parmi les 587 malades qui avaient initialement une EP, 283 ont été traités par idraparin ; trois d'entre eux ont eu une récurrence (1,1 %) ; 304 ont reçu un placebo et 13 parmi eux ont eu une récurrence (4,3 %) [63]. Enfin, dans les études qui ont évalué les AOD après une période initiale de traitement de 6 mois, toutes les molécules obtiennent une réduction relative de risque thrombo-embolique au moins égale à celle obtenue avec les AVK, variant de 80 à 92 %, au prix d'une augmentation des hémorragies (cliniquement significatives) statistiquement significative pour le dabigatran et le rivaroxaban, non significative avec l'apixaban ; les hémorragies majeures étaient rares, quelle que soit la molécule [64, 72, 73].

Les données spécifiques à l'EP dans les études randomisées sur la durée du traitement sont donc parcellaires, les recommandations sur le traitement des TVP s'appliquent ainsi par défaut à l'EP. Existe-t-il des éléments particuliers à prendre en compte quand il s'agit d'une EP ?

Faut-il traiter une embolie pulmonaire plus longtemps qu'une thrombose veineuse profonde ?

Fréquence des récurrences après l'arrêt du traitement

Dans une cohorte rapportée par Eichinger et al., 464 malades atteints de TVP ou d'EP sont suivis pendant une durée moyenne de 30 mois [74]. Les malades sont inclus après avoir reçu un traitement anticoagulant pendant un minimum de 3 mois. Les résultats de cette étude suggèrent que le risque de récurrence à l'arrêt du traitement est plus important après une EP que dans les suites d'une TVP proximale. Après une période moyenne de suivi de 30 mois, 12,4 % des malades ont une récurrence thrombo-embolique. Ce chiffre est de 17,3 % chez ceux qui avaient initialement une EP contre seulement 9,5 % chez ceux qui avaient initialement une TVP, soit un risque relatif de 2,2 (IC95 % : 1,3–3,7 ; $p = 0,005$) [74]. Les résultats initiaux de l'étude DURAC, dans laquelle les malades sont suivis 2 ans après avoir reçu 6 semaines ou 6 mois de traitement pour un premier épisode thrombo-embolique, suggèrent également que le risque de récurrence après l'arrêt du traitement est plus important après une EP qu'après une TVP (proximale ou distale dans cette étude) [68]. L'incidence des récurrences après l'arrêt du traitement est de 20,5 % chez les 107 patients traités pour EP (soit une incidence annuelle de 10,2 %) contre 12,8 % chez les 790 patients traités pour TVP (soit une incidence annuelle de 6,4 %) [68]. Le suivi à long terme de ces malades ne semble pas confirmer cette différence initiale. Le taux cumulé de récurrence à 10 ans est de 34,5 % chez les malades qui avaient initialement une EP contre 28,3 % chez les patients initialement atteints de TVP ($p = 0,17$) [75]. Il en va de même dans l'étude de prophylaxie prolongée avec l'idraparin. Dans le groupe qui reçoit le placebo, les récurrences dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement sont légèrement plus fréquentes après une EP (4,3 %) qu'après une TVP (3,2 %) [63]. Dans l'étude rapportée par Kearon et al., 22 des 83 malades du groupe placebo ont une EP initialement et cinq ont une récurrence (22,7 % ; IC95 % : 10,7–40,3) dans les 10 mois de suivi, alors que le taux de récurrence est de 16,9 % (IC95 % : 9,4–26,2) chez les 61 malades dont l'événement initial est une TVP [65]. Les résultats d'un essai thérapeutique et d'une étude de cohorte ont été regroupés par Douketis et al. pour analyser la fréquence des EP fatales après l'arrêt du traitement pour maladie veineuse thrombo-embolique [76]. Une récurrence a été observée chez 25,2 % des 1 450 malades atteints de TVP et chez 22,6 % des 602 malades atteints d'EP avec ou sans TVP symptomatique associée. Ces résultats, résumés dans le [tableau 32.3](#), suggèrent que l'incidence des récurrences thrombo-emboliques après l'arrêt du traitement est légèrement plus élevée quand l'événement initial est une EP.

Nature des récurrences après l'arrêt du traitement

Dans l'étude de cohorte rapportée par Eichinger et al., le risque de récurrence sous forme d'EP après l'arrêt du traitement est plus important après une EP qu'après une TVP (RR : 4,0 ; IC95 % : 1,3–12,3) [74]. Dans celle rapportée par Schulman et al., les malades initialement atteints d'EP

Tableau 32.3 Récidives après l'arrêt du traitement anticoagulant pour thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire*.

Étude	TVP (n)	EP (n)	Récidives thrombo-emboliques	
			TVP initiale	EP initiale
Kearon [65]	61	22	20,3 %	27,2 %
Schulman [68]	790	107	6,4 %	10,2 %
Eichinger [74]	274	162	3,8 %	6,9 %
Van Gogh investigators [63]	337	304	6,4 %	8,6 %
Douketis [76]	1450	602	5,3 %	5,6 %

* L'incidence des récidives thrombo-emboliques est indiquée en % par année-patient.

récidivent sous forme d'une nouvelle embolie dans 73 % des cas et sous forme d'une TVP dans 27 % des cas; alors que chez les malades initialement atteints de TVP, la récursive survient sous forme d'une nouvelle TVP dans 80 % des cas et d'une EP dans 20 % des cas ($p < 0,0001$) [75].

Létalité des récives d'embolie pulmonaire

La létalité des récives d'EP varie de 10 à 45 % [9, 70]. Toutefois, ce risque paraît nettement surestimé dans la mesure où un certain nombre de décès brutaux inexpliqués sont attribués à des récives emboliques qui n'ont pu être diagnostiquées objectivement. Quand ces décès ne sont pas pris en compte, les chiffres de létalité sont beaucoup plus faibles : 2,7 à 5,7 % [76]. Il est également intéressant de constater que l'incidence des EP fatales après l'arrêt du traitement ne varie pas significativement selon la pathologie initiale : 3,8 % (IC95 % : 2,2–6,3) quand il s'agit d'une TVP isolée, 5,7 % (IC95 % : 1,9–15,4) pour les EP isolées et 2,7 % (IC95 % : 0,7–9,3) pour l'association d'une EP et d'une TVP symptomatiques [76].

Les données de la littérature suggèrent que les récives à l'arrêt du traitement sont plus fréquentes après une EP que dans les suites d'une TVP et qu'elles prennent plus souvent la forme d'une nouvelle EP. En revanche, la létalité des récives d'EP après l'arrêt du traitement est moins bien définie. Ces éléments ne sont certainement pas suffisamment solides pour traiter systématiquement plus longtemps les malades atteints d'EP mais peuvent constituer un critère de la décision.

Autres facteurs modulant le risque de récive

Indépendamment de la nature de la maladie veineuse thrombo-embolique, d'autres facteurs semblent influencer le risque de récive après l'arrêt du traitement.

La circonstance de survenue est un élément majeur. Le risque de récive est constamment plus élevé dans les formes idiopathiques [77, 78]. La circonstance de survenue gouverne également le risque d'EP fatale à l'arrêt du traitement avec un risque relatif de 2,4 pour les thromboses idiopathiques comparées aux formes provoquées [76]. Le

Tableau 32.4 Facteurs modulant le risque de récive après l'arrêt du traitement, d'après Zhu et al. [96].

Facteur de risque	Étude	n	Risque relatif (IC95 %)
Thrombose idiopathique versus provoquée	Prandoni [81]	313	2,8 (1,5–5,0)
	Agnelli [70]	326	1,6 (0,8–3,2)
	Baglin [77]	570	2,2 (1,3–3,8)
	Christiansen [78]	474	1,9 (1,2–2,9)
	Young [82]	316	3,0 (1,3–6,6)
	Prandoni [83]	1626	2,3 (1,8–2,9)
2 ^e épisode versus 1 ^{er} épisode	Hansson [79]	738	1,7 (1,2–2,5)
	Ridker [80]	253	2,3
	Kearon [60]	369	1,8
Homme versus femme	McRae [90]	5416 ⁽¹⁾	1,6 (1,2–2,0)
Surcharge pondérale	Garcia-Fuster [84]	98	1,9 (0,8–4,4) ⁽¹⁾
	Laczkovics [85]	361	1,5 (1,0–2,1) ⁽²⁾
	Eichinger [91]	1107	1,3 (0,9–1,9) ⁽³⁾
	Eichinger [91]	1107	1,6 (1,0–2,4) ⁽¹⁾
Âge	Heit [86]	1719	1,2 (1,1–1,2)
	Hansson [79]	738	Non significatif
	Murin [87]	71250	0,9 (0,8–0,9)
	Kyrle [88]	826	1,1 (0,9–1,3)
	Schulman [75]	897	Non significatif
	Prandoni [83]	1626	1,1 (1,1–1,2)
D-dimères	Verhovsek [95]	1888	2,2 (1,6–2,9) ⁽⁴⁾
Facteur V Leiden	Ho [93]	3104	1,4 (1,1–1,7)
Facteur II G20210A	Ho [93]	2903	1,7 (1,3–2,3)
Anticoagulant lupique	Kearon [65]	162	6,8 (1,5–31)
Anticorps anticardiolipine	Kearon [65]	162	2,3 (0,5–11)
	De Godoy [89]	60	6,0 (1,2–29,5)
Dysfonction ventriculaire droite persistante	Grifoni [92]	431	3,8 (1,8–7,9)

(1) IMC > 30;
(2) IMC : > 25;
(3) IMC > 25 et < 30;
(4) incidence rate ratio.

risque de récive paraît plus élevé après un second épisode thrombo-embolique avec un risque relatif de l'ordre de 2 par rapport à un premier épisode (tableau 32.4) [66, 79, 80]. Le rôle de l'âge a également été mis en évidence avec un risque relatif d'embolie fatale de 2,1 pour chaque dizaine d'années supplémentaire [76]. Mais d'autres études ne confirment pas cette notion [79]. Plusieurs études rapportent un risque de récive plus élevé chez les hommes. Ces résultats ont fait l'objet d'une méta-analyse qui conclut que le sexe masculin est associé à un risque de récive de 1,6 (IC95 % : 1,2–2,0)

à l'arrêt du traitement anticoagulant [90]. L'excès de poids et l'obésité sont également associés à une légère augmentation du risque de récurrence, mais avec un risque relatif inférieur à 2 [91]. La persistance de signes de dysfonction ventriculaire droite semble également augmenter le risque de récurrence, mais cette notion demande à être confirmée [92]. Le rôle des anomalies de coagulation les plus fréquentes (facteur V Leiden et facteur II G20210A) semble limité avec un risque relatif de récurrence de l'ordre de 1,4 pour le facteur V Leiden et de 1,7 pour la mutation G20210A du gène de la prothrombine [77, 78, 93]. En revanche, l'anticoagulant circulant lupique et les anticorps anticardiolipines paraissent être des facteurs de risque de récurrence importants [65]. Un taux élevé de D-dimères après l'arrêt du traitement est également associé à une augmentation du risque de récurrence thrombo-embolique [94, 95]. Ces éléments ont fait l'objet d'une revue dont les résultats sont résumés dans le [tableau 32.4](#) [96]. Des scores ont été bâtis pour identifier des malades à faible risque de récurrence à l'arrêt du traitement d'un premier épisode de maladie veineuse thrombo-embolique idiopathique [97–99]. Le score proposé par Rodger et al. n'a pu être établi que pour les femmes, car il n'a pas été possible d'identifier des hommes à faible risque de récurrence. Chez les femmes, ce modèle comprend l'existence d'un syndrome post-thrombotique (défini par une hyperpigmentation, un œdème ou un érythème), un taux de D-dimères supérieur à 250 µg/L sous traitement, un IMC supérieur à 30 kg/m² et un âge supérieur à 65 ans. Les femmes qui n'ont pas plus d'un de ces facteurs de risque ont un risque de récurrence thrombo-embolique de 1,6 % (IC95 % : 0,3–4,6) après l'arrêt du traitement, ce qui constitue un bon élément pour interrompre le traitement [97]. Ce modèle est en cours de validation dans une étude prospective.

Risque hémorragique

Dans les essais thérapeutiques randomisés, l'incidence des hémorragies majeures est de l'ordre de 1,5 à 2,5 % pendant les 3 premiers mois de traitement quand un antagoniste de la vitamine K est utilisé ([tableau 32.5](#)). Dans ces essais, le risque hémorragique ne semble pas influencé par la nature de la maladie veineuse thrombo-embolique (voir [tableau 32.5](#)). Une méta-analyse résume 33 études rassemblant plus de 10 000 malades traités pendant au moins 3 mois pour une

Tableau 32.5 Hémorragies majeures pendant les 3 premiers mois de traitement anticoagulant associant un traitement parentéral court relayé par une AVK (essais contrôlés).

Étude	Hémorragies graves (n/n)	Hémorragies graves (IC95 %)
Dolovich [100]	90/4447	2,0 % (1,2–2,5)
Simonneau [8]	14/612	2,3 % (1,1–3,5)
MATISSE TVP [62]	54/2205	2,4 % (1,9–3,1)
MATISSE EP [9]	48/2213	2,2 % (1,6–2,9)
VAN GOGH TVP* [63]	17/1452	1,2 % (0,6–1,7)
VAN GOGH EP* [63]	24/1120	2,1 % (1,3–3,0)

* À 3 mois.

TVP ou une EP. L'incidence des hémorragies majeures est de 2,06 % (IC95 % : 2,04–2,08) et l'incidence des hémorragies mortelles est de 0,37 % (IC95 % : 0,36–0,38) [101]. Dans le registre RIETE, l'incidence des hémorragies majeures après 3 mois de traitement est de 2,4 % (IC95 % : 2,1–2,7). Elle est plus importante chez les malades traités pour EP (3,2 % ; IC95 % : 2,7–3,6) que chez ceux qui sont traités pour thrombose veineuse (1,7 % ; IC95 % : 1,4–2,0) [102]. Dans cette étude, l'EP est un des facteurs de risque de saignement majeur en analyse multivariée avec un rapport de cotes de 1,7 (IC95 % : 1,4–2,2). Un âge supérieur à 75 ans, un antécédent récent d'hémorragie majeure, une anémie, un cancer et une insuffisance rénale définie par une créatininémie supérieure à 1,2 mg/L sont également associés à un risque accru d'hémorragie majeure [102]. Ces données ont été confirmées dans une cohorte de validation issue du même registre et un score de risque hémorragique en a été déduit. Ce score attribue 2 points à un antécédent d'hémorragie majeure récente, 1,5 point à une insuffisance rénale et à une anémie et 1 point aux autres variables dont l'EP. Toutefois, ce score n'a pas été validé pour les hémorragies survenant au-delà du 3^e mois de traitement. D'autres facteurs de risque de saignement grave ont été identifiés, il s'agit principalement des antécédents d'accident vasculaire cérébral, du diabète, de l'alcoolisme chronique et, surtout, de l'utilisation concomitante d'antiplaquettaires qui a été retrouvée dans plusieurs études [103–105].

L'incidence des hémorragies graves après la période initiale de 3 ou 6 mois varie considérablement, de moins de 1 % à plus de 5 % dans les essais qui ont évalué des traitements prolongés ([tableau 32.6](#)). Dans la méta-analyse de Linkins et al., l'incidence des hémorragies graves après la période thérapeutique initiale de 3 mois est de 2,74 pour 100 patients-année (IC95 % : 2,71–2,77) et celle des hémorragies fatales est de 0,63 pour 100 patients-année (IC95 % : 0,61–0,65) [101].

Quelle durée de traitement en pratique ?

La durée minimale de traitement semble être de 3 mois pour les EP provoquées. Pour les formes idiopathiques, la durée minimale est probablement de 6 mois et il faut alors évaluer le risque de récurrence mais également le risque hémorragique en cas de poursuite du traitement pour chaque malade.

Tableau 32.6 Incidence des hémorragies graves au-delà de 3 mois de traitement dans les essais randomisés utilisant une AVK avec un objectif thérapeutique conventionnel (INR 2-3).

Étude	Âge moyen	n	Hémorragies graves* (IC95 %)
Agnelli [106]	66,8	4/134	4,0 (0,1–7,9)
Agnelli [61]	62,9	3/165	3,5 (0,1–7,4)
Kearon [65]	59,0	3/79	3,8 (0,1–8,0)
Kearon [60]	57,0	8/369	0,9 (0,2–1,5)
Palareti [107]	70,1	1/103	0,7 (0,0–2,0)
Campbell [71]	58,0	5/380	5,3 (0,7–9,8)

* L'incidence des hémorragies graves est indiquée en événements pour 100 patients par année de traitement.

Les éléments les plus importants dans la prise de décision semblent être les données cliniques : un antécédent thrombo-embolique, le sexe masculin, des séquelles importantes responsables d'hypertension pulmonaire et à un moindre degré l'obésité. L'existence de ces facteurs de risque peut inciter à prolonger le traitement, notamment quand l'événement initial est une EP, en l'absence de facteur de risque hémorragique et quand l'observance du traitement est bonne. Les anomalies de coagulation ont un rôle vraisemblablement plus limité et il n'est pas recommandé de réaliser un bilan de façon systématique pour décider de la durée du traitement. Quand le traitement est prolongé au-delà de 6 mois, cette décision doit être réévaluée périodiquement.

Cancer

Plusieurs études ont montré qu'un traitement basé sur une héparinothérapie initiale suivie d'AVK est à la fois moins efficace et moins bien toléré chez les patients atteints de cancer qu'en l'absence de pathologie tumorale sous-jacente (tableau 32.7) [108–110]. Le risque de récurrence ne semble pas influencé par le stade du cancer, alors que les hémorragies sont plus fréquentes en présence d'un cancer évolué. Dans ces trois études, il ne semble pas que le traitement anticoagulant oral soit moins bien équilibré chez les patients atteints de cancer. D'autres études suggèrent toutefois que l'équilibre du traitement anticoagulant oral est moins bon en présence d'un cancer [111].

Quatre essais contrôlés et randomisés ont comparé un traitement prolongé par HBPM au relais par AVK chez des patients atteints de cancer et de TVP ou d'EP symptomatique confirmée objectivement [112–115]. Quelle que soit la dose utilisée, l'HBPM est administrée une fois par jour. Le comparateur est la warfarine avec un objectif d'INR entre 2 et 3. La durée du traitement à l'épreuve est de 3 ou 6 mois. Les cancers sont le plus souvent évolutifs et de nature variable. La proportion de malades atteints de cancer métastatique varie de 41 à 67 % (tableau 32.8).

À la fin du traitement à l'essai, une des quatre études met en évidence une réduction significative du risque de récurrence dans le groupe traité par HBPM [112]. Dans l'étude de Hull et al., une différence significative est observée à 1 an, alors que le traitement est laissé au libre arbitre de l'investigateur après les 3 mois initiaux [114]. Aucune thrombopénie induite par l'héparine n'est rapportée dans ces quatre études.

La méta-analyse de ces essais met en évidence une réduction relative du risque de récurrence thrombo-embolique significative de 46 % (RR : 0,54 ; IC95 % : 0,37–0,79) en faveur de l'HBPM à l'issue du traitement. En revanche, les incidences d'hémorragie majeure et de mortalité globale ne semblent pas être influencées par la nature du traitement anticoagulant. Un traitement prolongé de 3 ou 6 mois par une HBPM est recommandé quand une TVP ou une EP survient au cours de l'évolution d'un cancer [21, 67, 116]. Les résultats ne permettent pas de favoriser une HBPM plutôt qu'une autre, mais il est logique d'employer les molécules aux posologies qui ont été évaluées (voir tableau 32.8). À l'issue des 3 ou 6 mois de traitement par HBPM, l'indication au traitement anticoagulant persiste le plus souvent.

Tableau 32.7 Risque de récurrence thrombo-embolique et d'hémorragie majeure sous AVK en présence d'un cancer.

Étude	Patients*	Patients cancéreux	Patients non cancéreux	Risque relatif (IC95 %)
Hémorragies majeures**				
Prandoni [108]	842 (181)	17,7	8,6	2,2 (1,2–4,1)
Palareti [109]	744 (74)	5,4	0,9	6,0 (1,99–18,3)
Hutten [110]	1303 (264)	13,3	2,1	6,2 (2,0–19,7)
Récurrences thrombo-emboliques**				
Prandoni [108]	842 (181)	30	12,8	3,2 (1,9–5,4)
Palareti [109]	744 (74)	6,8	2,7	2,5 (0,96–6,5)
Hutten [110]	1303 (264)	27,1	9,0	3,0 (1,5–5,9)

* Nombre (cancéreux).
 ** En événements pour 100 patients traités un an.

Tableau 32.8 Essais qui ont comparé HBPM et AVK en traitement prolongé de la maladie thrombo-embolique veineuse chez les patients atteints de cancer.

Essai	n	HBPM	Durée du traitement*
CANTHANOX [115]	138	Énoxaparine 1,5 mg/kg × 1	3 mois
CLOT [112]	672	Daltéparine 200 UI/kg × 1, 30 jours puis 150 UI/kg × 1	6 mois
ONCENOX [113]	102	Énoxaparine 1,5 mg/kg × 1 ou énoxaparine 1 mg/kg × 1	6 mois
LITE [114]	200	Tinzaparine 175 mg/kg × 1	3 mois

* Durée du traitement à l'épreuve, au-delà il pouvait être poursuivi, arrêté ou remplacé par un AVK.

Le choix entre la poursuite de l'HBPM et un relais par un AVK doit alors se faire en fonction de la tolérance du traitement par HBPM, des traitements associés (poursuite ou non de la chimiothérapie notamment), et de l'évolution de la pathologie carcinologique. La survenue d'une récurrence thrombo-embolique sous HBPM peut éventuellement être prise en charge par une augmentation de posologie de l'HBPM avant de proposer une interruption cave. Des résultats préliminaires suggèrent en effet que cette attitude pourrait s'avérer efficace [117].

Références

- [1] Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, et al. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism : incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. Intensive Care Med 2001 ; 27 : 1481–6.

- [2] Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M, et al. Acute pulmonary embolism : clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353 : 1386–9.
- [3] Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism : results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 : 1165–71.
- [4] Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 101 : 2817–22.
- [5] Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172 : 1041–6.
- [6] Aujesky D, Perrier A, Roy PM, et al. Validation of a clinical prognostic model to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *J Intern Med* 2007; 261 : 597–604.
- [7] Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006; 27 : 476–81.
- [8] Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. The THESEE Study Group. *Tinzaparine ou Heparine Standard : Evaluations dans l'EP*. *N Engl J Med* 1997; 337 : 663–9.
- [9] Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349 : 1695–702.
- [10] Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170(15) : 1383–9.
- [11] Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism : a systematic review. *Eur Heart J* 2008; 29 : 1569–77.
- [12] Sanchez O, Trinquart L, Caille V, et al. Prognostic factors for pulmonary embolism : the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(2) : 168–73.
- [13] Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism : diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011; 32 : 1657–63.
- [14] Jimenez D, Kopecka D, Tapon V, et al. derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189 : 718–26.
- [15] Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, et al. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2013; 42 : 681–8.
- [16] Vanni S, Nazerian P, Pepe G, et al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism : clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost* 2011; 9 : 1916–23.
- [17] Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism : the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29 : 2276–315.
- [18] Mercat A, Diehl JL, Meyer G, et al. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27 : 540–4.
- [19] Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, et al. Dobutamine : a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985; 13 : 1009–12.
- [20] Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, et al. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997; 134 : 69–72.
- [21] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease : antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 : e419S–94S.
- [22] Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 1 : 1309–12.
- [23] Kearon C, Ginsberg JS, Julian JA, et al. Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *Jama* 2006; 296 : 935–42.
- [24] Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism : a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140 : 175–83.
- [25] EINSTEIN-PE Investigators, Büller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 14 : 1287–97.
- [26] Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. ; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129(7) : 764–72.
- [27] Agnelli G, Büller HR, Cohen A, et al. ; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369(9) : 799–808.
- [28] Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 : 1406–15.
- [29] Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, et al. PAIMS 2 : alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20 : 520–6.
- [30] Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism : randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341 : 507–11.
- [31] The urokinase pulmonary embolism trial. A national cooperative study. *Circulation* 1973; 47(II) : 1–108.
- [32] Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 1990; 97 : 528–33.
- [33] Dotter CTS, Rösch J, Poter JM. Streptokinase and Heparin in the treatment of pulmonary embolism : a randomized comparison. *Vasc Surg* 1979; 13 : 42–52.
- [34] Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990; 98 : 1473–9.
- [35] Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism : a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2 : 227–9.
- [36] Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347 : 1143–50.
- [37] Ly B, Arnesen H, Eie H, et al. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. *Acta Med Scand* 1978; 203 : 465–70.
- [38] Marini C, Di Ricco G, Rossi G, et al. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism : a randomized clinical trial. *Respiration* 1988; 54 : 162–73.
- [39] Tibbitt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism. *Br Med J* 1974; 1 : 343–7.
- [40] Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism : a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162 : 2537–41.
- [41] Dong B, Jirong Y, Liu G, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2 : CD004437.
- [42] Thabut G, Thabut D, Myers RP, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism : a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 : 1660–7.

- [43] Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism : a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110 : 744–9.
- [44] Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. ; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370(15) : 1402–11.
- [45] Meyer G, Sors H, Charbonnier B, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism : a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 : 239–45.
- [46] Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997; 18 : 1141–8.
- [47] Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism : a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20 : 24–30.
- [48] Sors H, Pacouret G, Azarian R, et al. Hemodynamic effects of bolus vs 2-h infusion of alteplase in acute massive pulmonary embolism. A randomized controlled multicenter trial. *Chest* 1994; 106 : 712–7.
- [49] Meneveau N, Schiele F, Metz D, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism : immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 : 1057–63.
- [50] Meyer G, Tamisier D, Sors H, et al. Pulmonary embolectomy : a 20-year experience at one center. *Ann Thorac Surg* 1991; 51 : 232–6.
- [51] Meyer G, Koning R, Sors H. Transvenous catheter embolectomy. *Semin Vasc Med* 2001; 1 : 247–52.
- [52] Kuo WT, Gould MK, Louie JD, et al. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism : systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20 : 1431–40.
- [53] Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism : a systematic review. *Eur Heart J* 2014; 35 : 758–64.
- [54] Kucher N, Boekstegers P, Müller OJ, et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129 : 479–86.
- [55] Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338 : 409–15.
- [56] Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism : the PREPIC (Prévention du Risque d'EP par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112 : 416–22.
- [57] Mismetti P, Ennezat P, Quéré I, et al. Prevention of pulmonary embolism recurrences by retrievable vena cava filter : results of the randomized multicenter PREPIC 2 trial. *J Thromb Haemost* 2013; 11 : 28.
- [58] Zondag W, Kooiman J, Klok FA, et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism : a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013; 42 : 134–44.
- [59] Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism : an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378 : 41–8.
- [60] Erkens PMG, Gandara E, Wells P, et al. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010; 8 : 2412–7.
- [61] Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *Jama* 1998; 279 : 458–62.
- [62] Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis : a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140 : 867–73.
- [63] Van Gogh investigators, Buller HR, Cohen AT, et al. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007; 357 : 1094–104.
- [64] The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363 : 2499–510.
- [65] Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340 : 901–7.
- [66] Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 349 : 631–9.
- [67] Affssaps. Prévention en traitement de la maladie thrombo-embolique veineuse en médecine. Affssaps; 2009. En ligne http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae4209ebc36d7164d4b-7c876ddeaabab.pdf.
- [68] Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332 : 1661–5.
- [69] Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340 : 901–7.
- [70] Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139 : 19–25.
- [71] Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both : randomised trial. *BMJ* 2007; 334(7595) : 674.
- [72] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 : 709–18.
- [73] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368 : 699–708.
- [74] Eichinger S, Weltermann A, Minar E, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164 : 92–6.
- [75] Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence, and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 734–42.
- [76] Douketis JD, Gu CS, Schulman S, et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007; 147 : 766–74.
- [77] Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors : prospective cohort study. *Lancet* 2003; 362 : 523–6.
- [78] Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, et al. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *Jama* 2005; 293 : 2352–61.
- [79] Hansson PO, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis : incidence and risk factors. *Arch Intern Med* 2000; 160 : 769–74.
- [80] Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348 : 1425–34.
- [81] Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002; 137 : 955–60.

- [82] Young L, Ockelford P, Milne D, et al. Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *J Thromb Haemost* 2006; 4 : 1919–24.
- [83] Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica* 2007; 92 : 199–205.
- [84] Garcia-Fuster MJ, Forner MJ, Fernandez C, et al. Long-term prospective study of recurrent venous thromboembolism in patients younger than 50 years. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005; 34 : 6–12.
- [85] Laczkovics C, Grafenhofer H, Kaider A, et al. Risk of recurrence after a first venous thromboembolic event in young women. *Haematologica* 2007; 92 : 1201–7.
- [86] Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; 160 : 761–8.
- [87] Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88 : 407–14.
- [88] Kyrle PA, Minar E, Bialonczyk C, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in men and women. *N Engl J Med* 2004; 350 : 2558–63.
- [89] de Godoy JM, de Godoy MF, Braile DM. Recurrent thrombosis in patients with deep vein thrombosis and/or venous thromboembolism associated with anticardiolipin antibodies. *Angiology* 2006; 57 : 79–83.
- [90] McRae S, Tran H, Schulman S, et al. Effect of patient's sex on risk of recurrent venous thromboembolism : a meta-analysis. *Lancet* 2006; 368 : 371–8.
- [91] Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity, and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008; 168 : 1678–83.
- [92] Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med* 2006; 166 : 2151–6.
- [93] Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia : a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166 : 729–36.
- [94] Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108 : 313–8.
- [95] Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, et al. Systematic review : D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2008; 149 : 481–90 W94.
- [96] Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism : risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29 : 298–310.
- [97] Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008; 179 : 417–26.
- [98] Eichinger S, Heinze G, Jandeck LM, et al. Risk Assessment of Recurrence in Patients with Unprovoked Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism. The Vienna Prediction Model. *Circulation* 2010; 121 : 1630–6.
- [99] Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism : a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012; 10 : 1019–5.
- [100] Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism : examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; 160 : 181–8.
- [101] Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism : a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139 : 893–900.
- [102] Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100 : 26–31.
- [103] Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment : an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348 : 423–8.
- [104] White RH, Beyth RJ, Zhou H, et al. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis. *Am J Med* 1999; 107 : 414–24.
- [105] Kuijter PM, Hutten BA, Prins MH, et al. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159 : 457–60.
- [106] Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. Warfarin Optimal Duration Italian Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345 : 165–9.
- [107] Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006; 355 : 1780–9.
- [108] Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100 : 3484–8.
- [109] Palareti G, Legnani C, Lee A, et al. A comparison of the safety and efficacy of oral anticoagulation for the treatment of venous thromboembolic disease in patients with or without malignancy. *Thromb Haemost* 2000; 84 : 805–10.
- [110] Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio : a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18 : 3078–83.
- [111] Bona RD, Sivjee KY, Hickey AD, et al. The efficacy and safety of oral anticoagulation in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1995; 74 : 1055–8.
- [112] Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349 : 146–53.
- [113] Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, et al. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer : enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12 : 389–96.
- [114] Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119 : 1062–72.
- [115] Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer : a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162 : 1729–35.
- [116] Farge D, Deboudeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11 : 56–70.
- [117] Carrier M, Le Gal G, Cho R, et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009; 7 : 760–5.

Éducation thérapeutique dans le cadre de la maladie thrombo-embolique veineuse

B. Satger, B. Sandrin-Berthon, C. Boulon

PLAN DU CHAPITRE

Pourquoi s'intéresser à l'éducation thérapeutique du patient ?	295	L'éducation thérapeutique pour les patients sous anticoagulants oraux directs	297
Qu'est-ce qu'une éducation thérapeutique de qualité ?	296	Éducation thérapeutique à l'auto-injection des traitements anticoagulants	297
Éducation thérapeutique dans le cadre de la maladie thrombo-embolique veineuse	296	Éducation thérapeutique pour la compression veineuse élastique	298
Éducation thérapeutique pour les patients sous traitement anticoagulants oraux : antivitamine K et anticoagulants oraux directs	297	Conclusion	298

Historiquement reliée à la diabétologie, l'éducation thérapeutique du patient a progressivement fait son apparition dans la plupart des spécialités médicales. La santé publique s'y intéresse depuis le début des années 2000, multipliant les rapports, recommandations et autres documents officiels à ce sujet. Dans ce chapitre, l'éducation thérapeutique sera d'abord présentée de façon générale, ensuite des exemples seront donnés de sa mise en œuvre dans le cadre de la maladie thrombo-embolique veineuse.

Pourquoi s'intéresser à l'éducation thérapeutique du patient ?

Dans les ouvrages médicaux, il est bien rare que le paragraphe consacré au traitement d'une maladie chronique ne comporte pas un alinéa sur « les mesures hygiéno-diététiques ». Cette mention sibylline vient rappeler au médecin que le patient devra non seulement suivre le traitement prescrit (quels qu'en soient la complexité, la durée et les effets secondaires), non seulement surveiller son état de santé par des examens réguliers (quels qu'en soient les contraintes et les désagréments), mais aussi arrêter de fumer, boire avec modération, bouleverser ses habitudes alimentaires, pratiquer une activité physique régulière, bien dormir, ne pas s'exposer aux rayons du soleil et, bien sûr, éviter le stress... L'énoncé ou la lecture de ces mesures

hygiéno-diététiques s'accompagne souvent d'un sentiment d'impuissance chez le médecin et de culpabilité chez le patient. On estime à 15 millions le nombre de personnes atteintes de maladie chronique en France : beaucoup d'entre elles ont ainsi du mal à suivre les prescriptions et les conseils de leurs médecins. Ces pathologies sont bien sûr très différentes les unes des autres quant à leur fréquence, leur gravité, leurs symptômes, leur traitement ou les handicaps qu'elles génèrent. Néanmoins, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'éducation thérapeutique du patient (ETP) devrait être systématiquement intégrée aux soins des personnes [1]. Elle a pour but d'aider le patient à prendre soin de lui-même et à vivre au mieux avec sa maladie : lui permettre de comprendre sa maladie et ses traitements ; lui apprendre à réaliser certains gestes, à gérer son traitement, à se surveiller, à réagir ; l'accompagner dans sa recherche d'informations ; résoudre avec lui les problèmes auxquels il est confronté dans sa vie quotidienne, du fait de son état de santé et de la chronicité de sa maladie ; trouver avec lui, dans son environnement, les bons interlocuteurs et les ressources adaptées. L'ETP améliore l'efficacité des soins et permet de réduire la fréquence et la gravité des complications. La loi « *Hôpital, patients, santé et territoires* », promulguée au printemps 2009 et les textes réglementaires qui ont suivi soutiennent la mise en œuvre de programmes d'ETP autorisés par les agences régionales de santé (ARS), sur la base d'un cahier des charges national [2-4].

Qu'est-ce qu'une éducation thérapeutique de qualité ?

Les recommandations formulées par l'OMS, la Haute Autorité de santé (HAS) ou l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) peuvent schématiquement se regrouper en trois catégories.

Recommandations relatives à la démarche éducative

- Approche **globale** de la personne, prenant en considération ses dimensions physiques, sociales, psychologiques, culturelles...
- Démarche **centrée sur le patient** et ses proches. Il s'agit d'« explorer à la fois la maladie et l'expérience qu'elle fait vivre au patient » [5] : l'idée qu'il se fait de ses problèmes de santé ; les sentiments – en particulier les craintes – que son état de santé lui procure ; les conséquences de son état de santé sur sa vie quotidienne ; ses attentes face aux mesures à prendre.
- **Évaluation conjointe** des besoins (besoins d'information, de compréhension, d'apprentissage ; besoins physiques, psychologiques, sociaux) suivie d'une prise de **décision partagée** entre patient et professionnels sur le plan d'action à mettre en œuvre : « en aidant le patient à comprendre le processus décisionnel et en lui permettant de participer autant qu'il le veut aux décisions qui le concernent, le médecin peut grandement favoriser l'engagement du patient face au plan de traitement proposé » [5].
- Processus à **long terme**, adapté en permanence à l'évolution de la maladie et de la vie du patient.

Recommandations relatives aux acteurs

- Plusieurs professionnels, exerçant des métiers différents, travaillant à **tous les niveaux du parcours de soins**, le médecin traitant étant logiquement le premier acteur de l'ETP et son coordonnateur.
- Avec le concours des **associations de patients** dès la conception du programme, comme le recommandent d'ailleurs les textes réglementaires.
- Nécessité de **se former** :
 - les référentiels de compétences, publiés en 2013 par l'INPES, pour dispenser et coordonner l'ETP s'appuient sur les situations professionnelles significatives rencontrées par les soignants impliqués dans ces activités puis décrivent les compétences mobilisées dans chacune de ces situations [6–8]. « L'acquisition des compétences nécessaires pour dispenser l'ETP requiert une formation d'une durée minimale de 40 heures d'enseignement théoriques et pratiques. » [9] Des formations de 5 à 10 jours, souvent échelonnées sur plusieurs sessions, sont proposées par différents organismes associatifs ou privés. Pour assurer des fonctions de coordination, de conception de programmes, de formation ou de recherche en ETP, il existe également des diplômes universitaires et des mastères ;

- par ailleurs, les formations qui réunissent, à l'échelle d'un service, d'un réseau ou d'un territoire, les différentes catégories de professionnels concernés par l'ETP sont d'une grande efficacité. Elles permettent de reconnaître et de développer les compétences des participants mais aussi de résoudre avec eux les difficultés concrètes d'organisation que soulève inévitablement la mise en œuvre de l'ETP.

- Nécessité de **se coordonner** : dossier d'éducation, staffs, documents de liaison...

Recommandations relatives à l'organisation générale

- Éducation thérapeutique **intégrée aux soins**. L'objectif n'est pas de créer des lieux d'ETP autonomes vers lesquels les soignants orienteraient les patients, se déchargeant complètement de cette activité. Toutes les recommandations insistent sur la nécessité d'ancrer l'ETP dans les pratiques de soins.
- Offre éducative structurée, **formalisée**. Pour que l'ETP soit pleinement intégrée aux pratiques soignantes, il importe que les membres d'une équipe prennent le temps de définir le rôle de chacun dans ce domaine, les modalités de coordination et de partage des informations. Il faut aussi que chaque professionnel soit en mesure d'expliquer aux patients ce qu'est l'ETP et la façon dont elle est pratiquée dans le service ou sur le territoire de santé, en s'appuyant éventuellement sur un document écrit.
- Diversité des activités éducatives, **individuelles et collectives**, proposées aux patients. L'ETP, en s'inscrivant dans la relation soignant/soigné, repose sur une approche individuelle de la personne malade. Néanmoins le fait de réunir plusieurs personnes atteintes de la même maladie, dans le cadre d'ateliers, de séances collectives ou de groupes de discussion, leur permet d'échanger entre elles, à partir de la façon dont elles vivent la maladie et les traitements : cela favorise l'acquisition de compétences et diminue le sentiment fréquent de solitude face à la maladie.
- **Évaluation** du dispositif. La HAS a publié plusieurs guides et outils pour l'évaluation annuelle et quadriennale des programmes d'éducation thérapeutique, consultables sur son site Internet.

Éducation thérapeutique dans le cadre de la maladie thrombo-embolique veineuse

L'éducation thérapeutique peut concerner la maladie elle-même, thrombose veineuse, embolie pulmonaire, syndrome post-thrombotique avec les éventuels problèmes de santé associés et aussi les traitements anticoagulants oraux ou injectables et le traitement compressif veineux. Au-delà d'une simple information, l'éducation thérapeutique s'adresse aux personnes en tenant compte de leur contexte de vie et de leur ressenti par rapport à ce qui leur arrive, non seulement au moment du diagnostic et de l'institution d'un traitement mais aussi à plus long terme.

L'ETP fait partie de la démarche de soin, elle peut être intégrée aux soins et à la consultation effectuée par le médecin vasculaire, il s'agit alors d'action éducative. Elle peut aussi être développée à travers des programmes d'ETP en lien avec la prise en charge habituelle du patient et autorisés par l'ARS.

Éducation thérapeutique pour les patients sous traitement anticoagulants oraux : antivitamine K et anticoagulants oraux directs

Les anticoagulants oraux directs (AOD) ont un risque iatrogénique important et sont la première cause d'accidents iatrogènes médicamenteux du fait de leur risque hémorragique ; les antivitamines K (AVK) en particulier sont la première cause d'hospitalisation pour effets indésirables graves [10]. Dans ce contexte, des recommandations de pratique clinique sont régulièrement diffusées par la HAS et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) [11]. Ces recommandations rappellent les règles de bon usage des anticoagulants et indiquent que pour les AVK un carnet de suivi doit être remis au patient et que pour les AOD « la remise d'une carte de surveillance est indispensable ». Lors de l'initiation et du suivi d'un traitement anticoagulant le rôle des soignants est précisé : « La prescription doit être accompagnée d'éléments d'éducation thérapeutique, comme notamment le fait de prendre le traitement sans oubli, tous les jours à la même heure ou rapporter à son médecin tout effet indésirable, particulièrement les saignements même mineurs. » [11] De même, « tout au long du traitement le rapport bénéfice/risque ainsi que l'adhérence au traitement (information, observance, éducation thérapeutique) doivent faire l'objet d'une réévaluation régulière » [11].

L'éducation pour les patients sous traitement anticoagulant peut être intégrée à une consultation médicale ou être effectuée au cours d'une consultation individuelle spécifique par un soignant (médecin, infirmier, pharmacien) formé à cette pratique. Des entretiens pharmaceutiques sont par ailleurs proposés en officine, depuis juin 2013, aux patients sous traitement AVK pour une durée prévisible ou effective supérieure ou égale à 6 mois. Ils ne sont pas considérés *stricto sensu* comme des séances d'éducation thérapeutique [12].

Des équipes proposent des séances d'éducation en individuel et des séances de groupe au sein de services hospitaliers, de structures de type clinique des anticoagulants ou dans le cadre de réseaux ville-hôpital [13, 14].

Une séance d'éducation peut s'adresser au patient mais aussi et si besoin à une personne dite ressource de son entourage qui l'aidera dans la gestion du traitement. La séance comprend plusieurs temps plus ou moins intriqués : « bilan éducatif partagé » (aussi appelé diagnostic éducatif), messages éducatifs, évaluation, synthèse avec le patient. La séance doit être adaptée au patient et à son mode de vie avec des messages éducatifs intégrés au quotidien du patient.

Il faut savoir détecter ce qui rendra difficile une bonne gestion du traitement, comme un handicap physique (diffi-

cultés à couper des comprimés et surdité empêchant de bien comprendre des consignes téléphoniques pour les AVK en particulier, problème visuel) ou de type cognitif (difficultés pour comprendre des posologies complexes ou variables dans le temps). Le soignant doit aussi déceler ce qui pourrait faire obstacle à une bonne observance du traitement, par exemple une appréhension à prendre un traitement ressenti comme dangereux ou contraignant ou par exemple empêchant de pratiquer une activité sportive. Dans ces situations, le soignant doit savoir comprendre le patient sans jugement et aborder avec lui les contraintes du traitement et ses bénéfices, il s'agit d'explorer avec lui une situation qui lui est personnelle et particulière.

À la fin de la séance, un « minimum sécuritaire » doit être obtenu, en termes de connaissances, de savoir-faire et de comportement adapté. Si ce n'est pas le cas, une aide infirmière à domicile est à organiser.

L'éducation est aussi un processus à envisager dans le temps. Les soignants ont parfois tendance à considérer comme « acquises » les notions concernant un traitement parce qu'il est pris depuis des mois ou des années. Chaque rencontre avec le patient peut être l'occasion d'explorer avec lui où il en est avec son traitement et le ressenti de sa maladie. Il peut exister une perception différente des problèmes de santé, une lassitude du traitement, des doutes sur son efficacité ou son intérêt, des oublis de prise et un suivi non optimal des INR pour les AVK. Le suivi peut s'envisager lors des consultations médicales ou par téléphone par une équipe de soignants avec un suivi renforcé pour certains patients ou lors de séance de groupe.

L'éducation thérapeutique pour les patients sous anticoagulants oraux directs

L'éducation thérapeutique pour les patients sous AOD suit les mêmes principes avec un contenu adapté. L'entretien aborde en particulier le changement de posologie à 3 semaines pour le rivaroxaban et met l'accent sur l'observance du traitement. En effet, l'absence de suivi régulier de l'INR avec cette classe médicamenteuse peut faire craindre des oublis plus fréquents. L'entretien peut ainsi plus particulièrement évaluer avec le patient des éléments déterminants dans la prise régulière du traitement (Annexe 33.1).

Éducation thérapeutique à l'auto-injection des traitements anticoagulants

Les traitements anticoagulants par voie injectable sont indiqués dans la MTEV en cas de néoplasie active ou à l'initiation d'un traitement par AVK. Un programme personnalisé éducatif a montré son intérêt en améliorant l'observance du traitement prophylactique de la MTE [15]. Une expérience formalisée de séance éducative à l'auto-injection est proposée dans le cadre d'un programme d'ETP : « les traitements anticoagulants au quotidien ». La séance est faite par une infirmière et s'adresse au patient ou à un membre de son entourage. Elle permet de

Annexe 33.1 Guide d'entretien

Évaluation des déterminants de l'observance du traitement anticoagulant (AOD en particulier)

Points à aborder et exemples de questions à poser pour explorer les déterminants de l'observance. Avec pour objectif de repérer ce qui peut gêner favoriser ou gêner l'observance et d'en parler avec le patient.

1. Registre cognitif : connaissance de la maladie, du traitement et du lien entre ce traitement et la maladie

Que savez-vous de votre maladie, de la raison pour laquelle on vous a prescrit ce traitement anticoagulant ? Qu'avez-vous compris ?

Racontez-moi ce que vous avez ressenti, comment cela s'est passé ? (faire le lien entre les symptômes présentés et la maladie). Comment s'appelle ce traitement anticoagulant ? Présenter la boîte, les comprimés.

D'après vous comment ce traitement anticoagulant agit ? Pourquoi est-il efficace et nécessaire dans votre cas ? Que pourrait-il se passer si vous ne le prenez pas ?

Informez sur les risques hémorragiques et la conduite à tenir. Informer sur les éventuels effets indésirables (nausées) et indiquer ce qu'il faut faire en cas d'effets indésirables.

2. Registre social

Est-ce qu'il y a des personnes autour de vous qui peuvent vous aider ?

Quelle est votre profession ? Quelles sont vos activités ?

Recherche de personnes ressources, évaluation de l'entourage.

Évaluer le risque d'oubli, de difficulté de montrer qu'on prend un traitement.

3. Registre comportemental, organisationnel

Que prenez-vous comme médicaments ? Comment les préparez-vous ? Avez-vous besoin d'une aide pour cela ?

Le traitement anticoagulant doit être pris tous les jours, à quel moment allez-vous le prendre ?

Est-ce qu'il vous arrive d'oublier vos médicaments ? Comment allez-vous faire pour ne pas l'oublier ?

Évaluer si le patient prend plusieurs traitements, le plan de prise, le risque d'oubli et la place du traitement anticoagulant par rapport aux autres traitements.

Tester la manipulation, le blister, l'agilité des doigts, la vue.

4. Registre émotionnel

Que pensez-vous de ce traitement anticoagulant ? De cette maladie ?

Qu'est-ce que cela vous fait, qu'est-ce que vous ressentez du fait d'avoir cette thrombose veineuse, cette embolie pulmonaire, ce problème cardiaque ?

Qu'est-ce qui vous inquiète ?

Évaluer la représentation que se fait le patient de sa maladie, de ce traitement, comment il l'appréhende (confiance, doute, difficultés).

Synthèse

Faire une synthèse avec le patient des points facilitant ou rendant difficile une bonne observance au traitement. Faire le lien avec la suite, en particulier avec le suivi médical.

Source : CREPVAL GRANTED, 2012.

faire expérimenter l'ensemble de la manipulation, de la préparation de la seringue, au geste d'injection dans un matériel mousse et à la gestion du matériel usagé. Le patient est libre ensuite de décider ou non de faire ses auto-injections [16].

Éducation thérapeutique pour la compression veineuse élastique

Le traitement compressif est un des éléments de la prévention du syndrome post-thrombotique et il peut poser des problèmes d'observance à plus ou moins long terme [17].

L'éducation pour le traitement compressif permet d'aborder le ressenti vis-à-vis de ce traitement, d'expliquer son intérêt, de montrer différents échantillons et de faire expérimenter la pose de la contention. Une observance imparfaite peut être liée à des difficultés de pose, un inconfort, une intolérance cutanée, des difficultés pour entretenir la contention, des problèmes de coût, des problèmes d'acceptation ou encore des problèmes d'ordre esthétique. Il est important de repérer et d'analyser avec le patient les éventuelles difficultés qu'il peut rencontrer pour bien suivre le traitement compressif. Les réponses à ces problèmes peuvent être abordées lors des consultations habituelles de suivi ou lors d'ateliers spécifiques. Un atelier sur la contention peut permettre de faire

exprimer les patients sur les difficultés qu'ils vivent vis-à-vis du traitement compressif mais aussi sur les bienfaits qu'ils en retirent ; la discussion avec un groupe de personnes permet de faire témoigner chacun, de comprendre leur quotidien et de trouver des solutions à travers des échanges de pratique.

Conclusion

Une démarche d'éducation thérapeutique représente plus qu'une information ou que des conseils donnés au patient qui sont bien sûr nécessaires. L'éducation thérapeutique va permettre d'adapter les messages éducatifs aux particularités du patient et à son quotidien. Elle vise à aider le patient à prendre soin de lui, à être en sécurité, à adopter au quotidien des mesures qui participent à éviter l'aggravation de la maladie tout en sachant que la maladie pourra s'aggraver tout de même. Les actions d'éducation thérapeutique ont toutes un point commun : elles partent de l'expression du patient, de ses problématiques, de ses interrogations, de son quotidien pour bâtir avec lui une « alliance thérapeutique » et pour cela il faut commencer par « écouter ». Elles nécessitent de bien savoir fixer les objectifs pédagogiques. Les démarches d'éducation thérapeutique doivent répondre à des critères de qualité. Elles sont à travers leurs exigences une source d'enrichissement des connaissances et des pratiques des soignants.

Références

- [1] Organisation mondiale de la santé. Éducation thérapeutique du patient. Programmes de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques. OMS; 1998. p. 88.
- [2] Arrêté du 2 août 2010 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation. Publié au Journal Officiel.
- [3] Décrets n° 2010-906 du 2 août 2010 et n° 2013-449 du 31 mai 2013 relatifs aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient. Publiés au Journal Officiel.
- [4] Arrêté du 2 août 2010 modifié par l'arrêté du 31 mai 2013 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient. Publié au Journal Officiel.
- [5] Santé Canada. La communication efficace... à votre service. Ottawa; 2001. p. 32, Guide de ressources.
- [6] INPES. Référentiel de compétences pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient dans le cadre d'un programme. Document complémentaire à l'annexe n° 1 de l'arrêté du 31 mai 2013 relatif aux compétences pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient. INPES; juin 2013.
- [7] INPES. Référentiel de compétences pour coordonner un programme d'ETP. Document complémentaire à l'annexe n° 2 de l'arrêté du 31 mai 2013 relatif aux compétences pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient. INPES; juin 2013.
- [8] Sandrin B, Chauvin F. Compétences pour pratiquer et coordonner l'éducation thérapeutique : les nouveaux textes officiels sont arrivés ! Santé Éducation 2013; no 3.
- [9] Arrêté du 2 août 2010 relatif aux compétences requises pour dispenser l'éducation thérapeutique du patient. Publié au Journal Officiel.
- [10] Pouyanne P, Haramburu F, Imbs JL, et al. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions : cross sectional incidence study. French Pharmacovigilance Centres. BMJ 2000; 320 : 1036.
- [11] Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Rapport ANSM; avril 2014. p. 36. En ligne, ansm.sante.fr.
- [12] Avenant n° 1 à la convention nationale pharmaceutique. Publié au Journal Officiel du 27 juin 2013.
- [13] Boccalon H. La clinique des anticoagulants : un concept incontournable. Ann Cardiol Angeiol 2006; 55(1) : 22–6.
- [14] Satger B, Blaise S, Fontaine M, et al. Éducation thérapeutique des patients traités par anticoagulants oraux antivitamines K. Presse Med 2009; 38 : 1780–7.
- [15] Piazza G, Nguyen TN, Morrison R, et al. Patient education program for venous thromboembolism prevention in hospitalized patients. Am J Med 2012; 125 : 258–64.
- [16] Yver J, Desbat L, Nozières E, et al. Les membres du réseau GRANTED. Faisabilité pratique de l'auto-injection des traitements anticoagulants; l'expérience du réseau GRANTED. J Mal Vasc 2013; 38(6) : 345–51.
- [17] Prise en charge des affections veineuses chroniques des membres inférieurs. Recommandations basées sur les preuves scientifiques. J Mal Vasc 2009; 34 : 1–56, hors-série 1.